

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Ciencias Biológicas



ORGANOS LINFOIDES EN *Sturnus unicolor*.

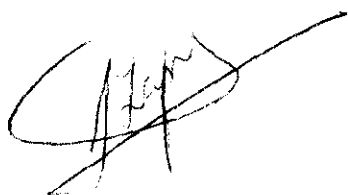
Memoria presentada por
JOSE FONFRIA DIAZ para
optar al grado de Doctor

D. AGUSTIN G. ZAPATA GONZALEZ, Profesor Catedrático del Departamento de Biología Celular de la Facultad de Biología de la Universidad Complutense de Madrid.

Certifica: Que D. JOSE FONFRIA DIAZ, Licenciado en Ciencias Biológicas, ha realizado bajo mi dirección y en el Departamento de Biología Celular de la Facultad de Biología de la Universidad Complutense de Madrid el trabajo titulado: "Organos linfoides en Sturnus unicolor", considerando que reúne las condiciones necesarias para optar al Grado de Doctor.

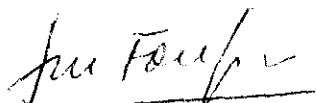
Madrid, 15 de Septiembre de 1992

Vº Bº del Director



Agustín G. Zapata

El interesado



José Fonfría Díaz

A Paula y a Celia

AGRADECIMIENTOS

Aunque son muchos los que, de alguna manera, han colaborado en la realización de esta Tesis Doctoral es imposible citarlas todas para expresarle mi agradecimiento, quiero dar las gracias de manera especial a:

En primer lugar a dos personas que han puesto, quizás, más empeño que yo en que este trabajo se concluyera; a Agustín Zapata, por la dirección de esta tesis y por su amistad y a mi esposa Mary García Barrutia, por todo.

A Benjamín Fernández Ruiz por toda la ayuda y el apoyo recibido.

A Elvira Garrido, Javier Leceta, Rosa Pérez Gomariz y Marta Torroba, amigos incondicionales, porque parecen los hinchas de esta Tesis.

A mis compañeros del cuarto 13, Ana, Alberto, Javier, Alfonso, Constantino, Alberto "facs" y, especialmente, Nines (que ha sabido traducir en magistrales dibujos mis torpes esquemas), por su ayuda y por lo a gusto que se trabaja con ellos.

A Alberto Villena por la ayuda en algunas fotos y a Pedro García Herradón por las discusiones sobre el pollo.

A todos los miembros del Departamento de Biología Celular de la Universidad Complutense por las facilidades para el trabajo. A Alfonso Cortés por su colaboración en las fotografías.

Finalmente, no puedo dejar de mencionar al Profesor D. Alfredo Carrato, que hizo posible mi dedicación a la Histología, verdadero Maestro de todos nosotros.

INDICE

INDICE

INTRODUCCION.....	1
PROPOSITO.....	14
MATERIAL Y METODOS.....	16
RESULTADOS.....	18
I-ESTRUCTURA GENERAL DE LA MEDULA OSEA.....	18
1. ESTROMA DEL ORGANO: VASCULARIZACION Y ELEMENTOS RETICULARES.....	18
2. CARACTERIZACION MORFOLOGICA DE LA HEMATOPOIESIS..	18
2.1.Precursores hematopoiéticos.....	21
2.2.Eritropoiesis.....	21
2.3.Granulocitopoiesis.....	24
2.3.1.Desarrollo de granulocitos heterófilos.	25
2.3.2.Desarrollo de granulocitos eosinófilos.	26
3. TROMBOCITOS.....	27
4. MACROFAGOS Y MONOCITOS.....	28
5. TEJIDO LINFOIDE.....	29
6. CELULAS PLASMATICAS.....	30
7. NODULOS LINFOIDES.....	31
II-TIMO.....	33
1. ORGANIZACION HISTOLOGICA.....	33
1.1.Capsula y trabéculas.....	33
1.2.Vascularización.....	34
1.3.Inervación.....	35
1.4.Organización cortico-medular.....	36

2. COMPONENTES CELULARES.....	37
2.1.Células epiteliales.....	37
2.1.1.Células epiteliales de tipo 1.....	37
2.1.2.Células epiteliales de tipo 2.....	38
2.1.3.Células epiteliales de tipo 3.....	38
2.1.4.Células epiteliales de tipo 4.....	39
2.1.5.Células epiteliales de tipo 5.....	39
2.2.Quistes.....	40
2.3.Corpúsculos de Hassall.....	41
2.4.Células endocrinas.....	42
2.5.Células linfoides.....	44
2.6.Células plasmáticas.....	44
2.7.Macrófagos.....	45
2.8.Células interdigitantes.....	45
2.9.Células multinucleadas.....	46
2.10.Células mioides.....	46
2.11.Otros tipos celulares.....	47
3. CAMBIOS ESTACIONALES.....	47
III-BOLSA DE FABRICIO.....	51
1. ESTRUCTURA GENERAL.....	51
2. EPITELIO.....	51
2.1.Epitelio no asociado al folículo.....	51
2.2.Epitelio asociado al folículo.....	52
3. MUCOSA.....	54
3.1.Folículos.....	54
3.1.1.Médula.....	54
3.1.2.Borde cortico-medular.....	57
3.1.3.Corteza.....	58

3.2. Tejido conjuntivo interfolicular.....	59
3.3. Tejido linfoide difuso.....	60
4. MUSCULARIS.....	62
IV. BAZO.....	63
1. ESTRUCTURA GENERAL.....	63
2. VASCULARIZACION.....	63
3. PULPA BLANCA.....	67
3.1. Tejido linfoide periarterial.....	67
3.1.1. Células reticulares claras.....	67
3.1.2. Células reticulares oscuras.....	68
3.1.3. Células linfoides.....	69
3.1.4. Células no linfoides libres.....	69
3.2. Centros germinales.....	69
3.3. Elipsoides y tejido linfoide perielipsoidal...	71
3.4. Tejido linfoide perivenosos.....	74
4. PULPA ROJA.....	74
V. TONSILAS CECALES.....	77
1. ORGANIZACION HISTOLOGICA.....	77
2. EPITELIO.....	77
3. TEJIDO LINFOIDE DIFUSO.....	79
3.1. Estroma.....	80
3.2. Células linfoides.....	81
3.3. Células libres no linfoides.....	82
3.4. Vascularización.....	83

4. CENTROS GERMINALES.....	84
4.1.Estrcma.....	84
4.2.Células linfoides.....	85
4.3.Células libres no linfoides.....	86
5. MUSCULARIS.....	87
6. INERVACION.....	87
DISCUSION.....	88
I. MEDULA OSEA.....	88
II. TIMO.....	119
III. BOLSA DE FABRIZIO.....	144
IV. BAZO.....	162
V. TONSILAS CECALES.....	184
CONCLUSIONES.....	206
BIBLIOGRAFIA.....	210
TABLAS.....	269
ESQUEMAS.....	272

INTRODUCCION

INTRODUCCION

Las aves representan una clase de vertebrados filogenéticamente relacionada con los reptiles, pero con una característica fisiológica importante que las asemeja a los mamíferos, su condición homeoterma. Las modificaciones del medio interno que acompañan a la homeotermia afectan tanto a los patógenos como a los tejidos del huésped y pudieron representar un buen incentivo evolutivo para alcanzar las rápidas y vigorosas respuestas inmunes que desarrollan ambos grupos de vertebrados.

La mayoría de las investigaciones llevadas a cabo sobre el sistema inmune de las aves se han realizado en el pollo, tanto por la facilidad que supone su mantenimiento en el laboratorio como por su importancia económica. A esto se une, en general para la mayoría de las aves, la clara dicotomía que en este grupo existe respecto a los sistemas de maduración de células B y células T, a partir del descubrimiento de la bolsa de Fabricio como locus para la diferenciación B en aves (Glick, 1955, Chang y cols., 1955; Glick y cols., 1956). De esta manera el pollo, y en general las aves, se convirtieron en un excelente modelo experimental para el estudio del sistema inmune de los vertebrados. En base a los resultados mencionados de Glick y colaboradores que demostraban que la extirpación de la bolsa de Fabricio, inmediatamente después de la eclosión, provocaba una profunda incapacidad para producir anticuerpos tras estimulación antigénica, Warner y Szenberg (1962) y Cooper y cols. (1965, 1966) propusieron que el sistema linfóide de las aves se podía disociar en un compartimento bursa dependiente, que daría lugar a las células productoras de anticuerpos y en uno timo dependiente, que produciría las células implicadas en las respuestas inmunes mediadas celularmente. Con algunas variantes respecto al verdadero papel jugado por la bolsa en la diferenciación de las células B y en la generación de la diversidad inmunoglobulínica, el modelo sigue siendo válido, en términos generales, en la actualidad.

Como en el resto de los vertebrados, el tejido linfoide de las aves se organiza en una serie de órganos linfoides que, en general, constan de una red tridimensional formada por fibras reticulares y células fijas que incluyen elementos reticulares y células epiteliales. En los huecos de esta red se encuentran numerosas células libres, la mayoría linfocitos, pero también células plasmáticas, macrófagos y otras células de la serie monocítica, así como granulocitos (Rose, 1979).

Desde el punto de vista funcional, y al igual que en mamíferos, se pueden distinguir en las aves órganos linfoides primarios o centrales y órganos linfoides secundarios o periféricos (Good y cols., 1965; Szenberg, 1976). En los órganos linfoides primarios se produce la diferenciación y proliferación de precursores linfoides que se transforman en células T o células B que posteriormente migran a los órganos linfoides secundarios. Los órganos linfoides primarios son más activos durante el periodo embrionario y postnatal y se considera que su desarrollo y función son independientes de la estimulación antigénica. Los órganos secundarios completan la maduración funcional de los linfocitos T y B en presencia de antígenos. En general, en las aves se distinguen dos órganos linfoides primarios, el timo y la bolsa de Fabricio, existiendo discrepancias a la hora de definir el carácter de la médula ósea, y una serie de órganos linfoides secundarios, más o menos desarrollados: En primer lugar el bazo y, a continuación, el tejido linfoide asociado al tubo digestivo (GALT), en especial, por su desarrollo, las tonsilas cecales. Otros órganos con actividad inmunológica, descritos principalmente en pollo, pero no en otros grupos de aves, son la glándula de Harder, unos primitivos ganglios linfáticos muy poco diferenciados histológicamente y acúmulos dispersos en las mucosas del tracto respiratorio y el tracto urogenital. Por su mayor importancia inmunológica, y debido al enfoque que se pretende en este estudio, nos centraremos básicamente en los órganos linfoides primarios y secundarios más importantes.

Aunque poco estudiada, la médula ósea se considera el

principal órgano hematopoiético postembrionario de las aves. Como en mamíferos, el estroma de la médula ósea soporta mecánicamente a las células en diferenciación y probablemente interviene en la regulación de la hematopoesis, aunque la información disponible en aves sobre las características estructurales de los componentes del estroma y sobre su posible función es muy escasa. La organización vascular, aparte de estudios anatómicos clásicos (Denys, 1888; Bizzozero, 1890; Doan y cols., 1925; Sabin, 1928) ha sido descrita en la médula ósea de pollo y paloma (Campbell, 1967; Hodges, 1974) y, recientemente, se ha enfatizado el papel que el endotelio vascular puede tener en la regulación de la diferenciación eritroide y trombocítica (Sorrell y cols., 1987; Sorrell, 1988 a, b), así como la importancia de las células reticulares de los cordones celulares medulares para la granulopoesis (Sorrell, 1982 a).

Aunque en pocas especies, la mayoría de los datos sobre la funcionalidad de la médula ósea de aves se refieren a la caracterización ultraestructural de los distintos componentes de las series eritrocitaria (Campbell, 1967) y, sobre todo, granulocítica (Campbell, 1967; Hodges, 1974, 1979; Maxwell, 1978 a; b; Mac Rae y Powell, 1979). Los heterófilos han sido señalados como los granulocitos más abundantes en la sangre circulante de las aves, enfocándose su estudio hacia el origen y significado de los distintos gránulos presentes en su citoplasma (Lucas y Jamroz, 1961; Dhingra y cols., 1969; Hodges, 1974; Cline, 1975; Glick y Rosse, 1976; Daimon y Caxton-Martins, 1977; Mac Rae y Powell, 1979). En este sentido, ciertos datos histoquímicos apuntan diferencias entre el contenido enzimático de los gránulos de los heterófilos de aves y de mamíferos (Daimon y Caxton-Martins, 1977). Con respecto a los eosinófilos circulantes, en pollo se ha descrito que contienen un único tipo granular (Hodges, 1979), aunque otros autores mencionan algunos gránulos pequeños (Hodges, 1979) y en otras especies, como codorniz, se han descrito dos tipos granulares y en paloma tres (Maxwell, 1978 a; Maxwell y Siller, 1972). Maxwell (1978 a) generaliza hasta tres el número de gránulos citoplásmicos que existen en los eosinófilos circulantes de aves y, al menos en pollo,

pueden considerarse como lisosomas que contienen peroxidasa y fosfatasa ácida, pero no alcalina (Daimon y Caxton Martins, 1977). Por otra parte, algunas evidencias indirectas sugieren que los eosinófilos de aves podrían participar en procesos de tipo inflamatorio (Broome y Archer, 1962, Archer y Broome, 1965; Morilla e Ichikawa, 1979).

Algunos autores han señalado la existencia de un tercer tipo de granulocito circulante en la sangre de pollo y pato, equivalente a los basófilos de mamíferos (Dhingra y cols., 1969; Hodges, 1974; Daimon y Caxton-Martins, 1977), pero ni su presencia ni la de sus precursores ha sido descrita en la médula ósea de ninguna especie de ave.

La ultraestructura de los trombocitos circulantes ha sido descrita en pollo (Daimon y Uchida, 1976), paloma (Lewis, 1979) y pato (Wessemann y cols., 1979), con especial énfasis en el análisis de los sistemas granular y canalicular. Además la capacidad fagocítica de estas células ha sido demostrada por varios autores (Yarbrough y cols., 1971; Chang y Hamilton, 1978). Por el contrario, apenas hay datos acerca del desarrollo y la maduración de los trombocitos de aves, al igual que sucede en la mayoría de los vertebrados no mamíferos. En el caso de las aves se ha apuntado que derivan de precursores mononucleares, cuya naturaleza no ha sido aclarada (Lucas y Jamroz, 1961; Hodges, 1974; Daimon y Uchida, 1978; Daimon y cols., 1987), que se diferencian en los senos vasculares de la médula ósea (Lucas y Jamroz, 1961).

Tampoco los datos sobre la presencia de macrófagos en la médula ósea de aves son muy abundantes (Glick y cols., 1964; Fujita y cols., 1982), pero ellos, como las células linfoides, son componentes constantes de ella (Hodges, 1974; Glick y Rosse, 1981). Linfocitos grandes y linfoblastos se han localizado ultraestructuralmente en las zonas periarteriolas de la médula ósea de pollo (Campbell, 1967; Hodges, 1974) y la utilización de anticuerpos monoclonales ha permitido identificar tanto células T

como B en ellas (Boyd y Ward, 1984; Vainio y cols., 1987; Jeurissen y cols., 1988 a) aunque su número es realmente muy limitado. Por otra parte, la médula ósea de aves ha sido descrita como un órgano linfoide secundario en el que se han encontrado centros germinales (Jordan, 1935, 1936; Taliaferro y Taliaferro, 1955; Lucas y Jamroz, 1961; White y cols., 1976; Sugimura y Hashimoto, 1980; Fujita y cols., 1982) y células plasmáticas productoras de anticuerpos (Ivanyi y cols., 1972; Toivanen y cols., 1972; Jankovic y cols., 1972 b; Mc Arthur y cols., 1973; Hodges, 1974). Con respecto a la presencia de estos centros germinales, su significado es confuso porque, aunque se han descrito en la médula ósea de pollos normales, algunos autores los han considerado tejido linfoide ectópico (Lucas y Jamroz, 1961) y Sugimura y Hashimoto (1980) no encontraron cambios en ellos en pollos bursectomizados o tratados con ciclofosfamida. Por otro lado, Fujita y cols., (1982) distinguen a este respecto entre nódulos linfoides y centros germinales y sugieren su participación en procesos de captación de antígenos sobre la base de que macrófagos cargados de carbón o hierro migran hasta estos nódulos en la médula ósea del pollo.

El esbozo tímico del pollo, originado a partir de la tercera y cuarta bolsa faríngea (Hammond, 1954; Ruth y cols., 1964) atrae, de manera cíclica (Le Douarin y cols., 1976, 1977), precursores linfoides que maduran y diferencian en las distintas subpoblaciones de células T. La organización anatómica indica un órgano plurilobulado situado a lo largo del cuello, variando el número de lóbulos de una especie a otra (Frazier, 1973; Hodges, 1974; Rose, 1979; Kendall, 1980) y que histológicamente se asemeja al timo de mamíferos en cuanto a la diferenciación en una corteza y una médula, si bien los datos acerca de la ultraestructura general del órgano son escasos (Frazier, 1973; Hoffman-Fezer, 1973; Kendall y Frazier, 1979; García Herradón, 1987). Especial importancia en este sentido se ha dado a la caracterización de su componente epitelial. Tanto los datos ultraestructurales (Frazier, 1973; Hoffman-Fezer, 1973; Sugimoto y cols., 1977b; Kendall y Frazier, 1979) como la inmunodetección in situ, utilizando anticuerpos monoclonales

específicos para distintas subpoblaciones del epitelio tímico (Boyd y cols., 1987) han confirmado la heterogeneidad del mismo, pero no han aclarado, lo mismo que sucede en el caso de otros vertebrados, las relaciones filogenéticas y ontogenéticas que ligan estas distintas poblaciones entre si.

También se ha descrito la existencia de quistes epiteliales (Häkanson y cols. 1974; Isler, 1976; Kendall y Frazier, 1979), corpúsculos de Hassall (Bacchus y Kendall, 1975; Kendall y Frazier, 1979) y células endocrinas en el timo de pollo (Häkanson y cols., 1974; Sundler y cols., 1978; Kendall y Frazier, 1979) sin que en cada caso se tenga una idea clara de su posible significado dentro del órgano. Con respecto a las células interdigitantes y a las células mioides descritas en el timo de otros vertebrados, las primeras fueron mencionadas en un estudio ultraestructural del timo de Sturnus vulgaris, aunque sin evidencia gráfica, de Kendall y Frazier (1979) y demostradas indirectamente por la presencia, en el timo de pollo, de células de aspecto dendrítico que expresan fuertemente moléculas de clase II del MHC del pollo (Peck y cols., 1982; Guillemot y cols., 1984; Olivier y Le Douarin, 1984). La presencia de células mioides ha sido repetidamente evidenciada en el timo de aves (ver revisión de Kendall, 1980) y, recientemente, quimeras pollo-codorniz han servido para analizar el origen de estas células, apuntándose al respecto el mesénquima de las crestas neurales (Nakamura y Ayer-Le-Lièvre, 1986).

Aunque no en pollo, en otras especies de aves se han observado ciclos de involución y agrandamiento del timo que han sido relacionados con la muda y el ciclo reproductor (Hodges, 1979). Además, en muchas de estas especies, los timos agrandados albergaban en su zona cortical una eritropoesis transitoria, sugiriendo que en determinadas ocasiones el timo puede comportarse como un órgano eritropoiético en respuesta a un incremento de la demanda de sangre (Kendall y Frazier, 1979; Kendall, 1980).

Desde los trabajos de Jolly (1915, 1923) la bolsa de Fabricio,

un órgano exclusivo de las aves, ha sido estudiada profusamente, sobre todo en pollo. Aunque con algunas diferencias anatómicas especie específicas, la bolsa constituye un divertículo dorsal del proctodeo de la cloaca, bien desarrollado en el momento de la eclosión, aunque continuará creciendo, alcanzando su máximo desarrollo en el pollo entre las 3 y 6 semanas de edad (Wolfe y cols., 1962). Generalmente comienza a regresar a los tres meses de edad (Warner y Szenberg, 1964) e involuciona completamente en la mayoría de las especies.

La mayoría de las descripciones acerca de su histología proceden de estudios en pollos (Ackerman y Knouff, 1959; Payne, 1971; Frazier, 1974; Hodges, 1974, 1979; Glick y cols., 1977; Glick, 1982; Naukkarinen y Sorvari, 1982) y en mucha menor medida en pato (Glick, 1960; Ward y Middleton, 1971; Hashimoto y Sugimura, 1976), con referencias puntuales a su condición en algunas especies de *Struthioniformes* (von Rautenfeld y Budras, 1982) y *Sturnus vulgaris* (Glick y Olah, 1987).

En general, la bolsa de Fabricio constituye un divertículo con una luz ramificada en varios canales ciegos y una pared con tres capas: una fina serosa, una túnica muscular y una mucosa que presenta numerosos folículos linfoides colocados alrededor de los conductos, que permanecen separados por septos de tejido conjuntivo. Cada folículo consta de una médula central carente de vascularización (Frazier, 1974; Hodges, 1974) y una corteza periférica, separadas por una membrana basal, prolongación de la existente por debajo del epitelio interfolicular. El estroma de los folículos está formado por células de origen epitelial que han recibido distintos nombres, como células epiteliales endodérmicas (Ackerman, 1962), epitelio-reticulares claras y oscuras (Frazier, 1974) o reticulares dendríticas (Naukkarinen y Sorvari, 1982), más abundantes en la médula que en la corteza, y que expresan moléculas de clase II del MHC del pollo (Hoshi y cols., 1988). La mayoría de las células libres de la bolsa son, evidentemente, linfocitos B en distintos estados de maduración, reconocidos en numerosos estudios

en pollo, utilizando antisueros o anticuerpos monoclonales específicos para marcadores B, aunque también existen macrófagos (Duscan y Mc Arthur, 1979; Naukkarinen y Sorvari, 1982) y algunos autores han propuesto la existencia de una célula secretora de origen y función aun por definir claramente (Olah y Glick, 1979, 1981; Glick y Olah, 1987).

Uno de los aspectos más debatidos acerca de la histofisiología de la bolsa de Fabricio ha sido la naturaleza, origen y capacidad funcional del epitelio que recubre los folículos linfoides. La estructura de este epitelio folicular, y la presencia o no en él, de células de naturaleza macrofágica ha sido estudiada en numerosas ocasiones (Bockman y Cooper, 1973; Schafnfer y cols., 1974; Sorvari y cols., 1975; Naukkarinen y cols., 1978; Glick, 1982; Naukkarinen y cols., 1978) sin embargo, su capacidad para captar antígenos y la influencia, si hay alguna, que ello tiene en el desarrollo del tejido linfoide de la bolsa y en el posible funcionamiento de ésta como un órgano linfoide secundario, especialmente después de la eclosión, permanecen por dilucidar claramente. Además, mientras para algunos autores este epitelio tiene el mismo origen que el epitelio interfolicular (Rouskanen y cols., 1977), para otros su origen es mesenquimático, a tenor de su capacidad fagocítica y de su parecido, en algunos aspectos de su biología, a los macrófagos (Lupetti y Dolfi, 1980; Dolfi y cols., 1981; Lupetti y cols., 1983, 1990). La utilización de anticuerpos monoclonales específicos del epitelio (Domingo y cols., 1986; Boyd y cols., 1987) podría aclarar este punto y, así, recientemente Shonde y cols. (1988) anunciaban la existencia de un tipo de célula hematopoyética, morfológicamente distinta de los precursores linfoides, que, según estos autores, podría ser un precursor de las células del epitelio folicular.

Además de las áreas foliculares e interfoliculares, ocupando parcialmente la pared dorsal del canal central de la bolsa se ha identificado un tejido linfoide difuso, no organizado en folículos, en pollo (Oden'hal y Brazile, 1979 a, b, 1980; Naukkarinen, 1982; Dolfi y cols., 1988 b) y pato (Ward y Middleton, 1971). Dicho tejido

no aparece en pollo hasta después de la eclosión y ha sido considerado como una región T-dependiente de la bolsa (Oden'hal y Brazile, 1980), aunque también contiene células B que aumentan con la edad (Dolfi y cols., 1988 b). Evidencias que apoyan la naturaleza T-dependiente de este tejido linfoide provienen de : la presencia en él de vénulas postcapilares de endotelio alto (Oden'hal y Brazile, 1979 ab, 1980; Oden'hal y Player, 1979; Sirjanen y Naukkarinen, 1982) y de linfocitos T identificados por su patrón de tinción con ANAE (Oden'hal y Player, 1979); su capacidad de respuesta a antígenos T-dependientes (Sirjanen y Naukkarinen, 1982), y el "homing" específico a esta zona de la bolsa de timocitos marcados radioactivamente (Oden'hal y Player, 1979).

El bazo de las aves muestra una organización histológica similar, a grandes rasgos, a la exhibida por el de mamíferos, aunque no está claramente subdividido mediante trabéculas (Payne, 1971; Hodges, 1974) y la separación en pulpa blanca y pulpa roja no es tan clara, pareciendo más bien que la primera constituye pequeños islotes totalmente rodeados por la segunda. Aparte algunos aspectos de la vascularización esplénica y trabajos recientes sobre las células implicadas en la captura y el transporte de antígenos, no son muchos los datos existentes en la literatura sobre la histofisiología del bazo de aves.

Numerosos autores se han ocupado, por el contrario, del análisis del patrón vascular esplénico (Taliaferro y Taliaferro, 1955; Lucas y Jamroz, 1961; Ewart y Mc Millan, 1970; Hodges, 1974; Fukuta y cols., 1976; Miyamoto y cols., 1980; Olah y Glick, 1982) pero no hay datos concluyentes sobre su naturaleza abierta o cerrada y sobre la organización y el funcionamiento de los elipsoides (Hoshi, 1972; Fukuta y cols., 1976; Miyamoto y cols., 1980; Olah y Glick, 1982; Fänge y Silverin, 1985).

La organización histológica y los componentes celulares de la pulpa blanca del bazo del pollo han sido estudiados por Olah y Glick (1982) y Eikelenboom y cols. (1983) diferenciando un tejido linfoide

periarteriolar, que contiene centros germinales sin la corona de linfocitos pequeños, característicos de los mamíferos, un tejido linfoide perielipsoidal y un tejido linfoide perivenoso. Tanto el tejido linfoide periarterial como el perivenoso contienen predominantemente linfocitos T (Hoshi, 1972; Hoffman-Fezer, 1977; Boyd y cols., 1978; Vainio, 1987), si bien también se han identificado en ellos células B (Hoffman-Fezer, 1977; Rompanen y Sorvari, 1981). La existencia de centros germinales ha sido confirmada tanto en pollo (White y cols., 1970; Hoshi, 1972; Hodges, 1974; Olah y Glick, 1982) como en el bazo de otras aves (Ewart y Mc Millan, 1970; Fänge y Silverin, 1985). Como en mamíferos, estos centros germinales contienen predominantemente linfocitos B y estudios en pollos bursectomizados demostraron hace ya algunos años su naturaleza B-dependiente (Cooper y cols., 1967) aunque también contengan algunas células T (Boyd y Ward, 1978). Por otra parte, estudios sobre los elementos constituyentes del tejido linfoide perielipsoidal han sido realizados tanto a microscopía óptica (Nagy, 1970; Hoshi, 1972; Fänge y Silverin, 1985) como a microscopía electrónica (Olah y Glick, 1982; Eikelenboom y cols., 1983; Glick y Olah, 1984) y su papel en la captación antigénica puesto de manifiesto por Jeurissen y cols. (1989). También este área representa una región B dependiente a tenor de los cambios que sufre tras bursectomía embrionaria (Sugimura y Hashimoto, 1980) y hay estudios inmunohistológicos de localización de células B in situ (Hoffman-Fezer y cols., 1977; Boyd y Ward, 1984; Jeurissen y cols., 1988). Una fuerte actividad plasmacitopoiética ha sido identificada igualmente en esta región (Hoshi, 1972; Olah y Glick, 1982; Fänge y Silverin, 1985).

Varios trabajos se han ocupado de los mecanismos de captación antigénica en el bazo del pollo, con especial énfasis en las células implicadas en él y en la forma de transporte antigénico entre los distintos compartimentos antes mencionados de la pulpa blanca esplénica (White, 1970; White y cols., 1975; Olah y cols., 1981, 1984; Olah y Glick, 1982; Eikelenboom y cols., 1983; Glick y Olah, 1987). Los resultados, no obstante, son especialmente

contradictorios y apuntan mecanismos de procesamiento antigénicos distintos de los hasta ahora conocidos en el bazo de mamíferos.

Por último, aunque los datos son muy aislados, se ha reconocido la existencia de variaciones estacionales que afectan tanto al tamaño como a la estructura histológica del bazo de Fidecula hypoleuca (Fänge y Silverin, 1985). Los autores relacionaron dichos cambios con el ciclo reproductor del animal, aunque no se realizó el estudio hormonal complementario adecuado.

En las aves existe una considerable cantidad de tejido linfoide distribuido, como agregados linfoide u órganos individualizados, por la pared del tubo digestivo. Existen en la submucosa y la lámina propia a todos los niveles del tracto intestinal, pero son especialmente importantes: el divertículo de Merkel (Olah y Glick, 1984; Jeurissen y cols., 1989), las placas de Peyer (Befus y cols., 1980), las tonsilas cecales (Olah y cols., 1984) y los agregados linfoides del coprodeo (Bryant y cols., 1973). Además, el epitelio intestinal de las aves, como el de todos los vertebrados está fuertemente infiltrado por linfocitos (Bierregaard, 1975; Burns y Maxwell, 1986; Lawn y cols., 1988) que representan tanto células T como B (Jeurissen y cols., 1989) y otras células granulares con actividad NK (Chai y Lillehoi, 1988).

En cualquier caso, los agregados más grandes ocurren en la unión de cada bolsa cecal con el recto, en las ya mencionadas tonsilas cecales. Dichas bolsas cecales constituyen dos apéndices ciegos situados en la zona de unión del intestino con el recto, cuya longitud y organización varía considerablemente de unas especies a otras (Magnan, 1911; Looper y Looper, 1929), faltando incluso en algunas (King y Mc Lelland, 1975). Su función inmunológica ha sido demostrada en cualquier caso y su organización histológica analizada especialmente en pollo (Looper y Looper, 1929; Ede, 1965; Jankovic y Mitrovic, 1965; Payne, 1971; Hoshi y Mori, 1973 b; Glick y Olah, 1978; Olah y Glick, 1979), anunciando la existencia de una unidad básica repetida a todo lo largo del órgano (Glick y cols., 1981).

Los datos acerca de ellas no son, sin embargo, muy detallados, sin que se haya descrito capacidad transportadora de antígenos por parte de su epitelio folicular o migración linfoide o macrofágica al interior del mismo.

La información histológica disponible sugiere que la distribución del tejido linfoide en las tonsilas no es uniforme. Hoshi y Mori (1973) indicaron que justo la zona subepitelial es un área bursa dependiente donde abundan los blastos y las células plasmáticas, mientras el resto del tejido linfoide difuso constituye un área timo dependiente, donde podría darse recirculación linfoide (Bell y Lafferty, 1972; Durkin y cols., 1972; Hoshi y Mori, 1973 b). Otros autores, no obstante, han negado esta posibilidad (Miller, 1909; Warner, 1972). También en esta zona subepitelial, estudios inmunohistoquímicos in situ utilizando anticuerpos monoclonales han demostrado la acumulación específica de células de la serie monocito-macrofágica (Jeurissen y cols., 1988).

Todos los autores coinciden, por otra parte, en señalar la existencia de centros germinales en la parte más profunda del tejido linfoide de la tonsila (Jankovic y Mitrovic, 1967b; Hoshi y Mori, 1973; Olah y Glick, 1979). Aunque sus características histológicas y componentes celulares parecen semejantes a los de los centros germinales de otros órganos linfoides del pollo y, en especial, del bazo, Hoshi y Mori (1973b) comentaron que son mayores en la tonsila que en el bazo y que, en algunos casos, los primeros están invadidos por vasos sanguíneos. Por su parte, Olah y Glick (1979) describieron dos tipos de centros germinales en las tonsilas del pollo que corresponden, respectivamente, a centros encapsulados y parcialmente encapsulados.

Desde el punto de vista inmunológico las tonsilas cecales parecen fundamentales para la respuesta a patógenos intestinales, aunque también se han observado respuestas, consistentes en un notable aumento de la cantidad de tejido linfoide (Lon y Rose, 1970), contra antígenos inyectados via parenteral.

PROPOSITO

Como ha quedado de manifiesto en la introducción de esta Tesis Doctoral, el sistema inmune de las aves constituyó, en los años setenta un modelo experimental de inestimable valor para el estudio del origen y significado de la reactividad inmune de los vertebrados dada la dicotomía morfo-funcional entre timo y bolsa de Fabricio. Sin embargo, si bien es verdad que en todas las clases de vertebrados el conocimiento de los mecanismos inmunológicos ha estado básicamente restringido a unas pocas especies, por ejemplo trucha en teleosteos, Xenopus laevis en anfibios, rata, ratón y humano en mamíferos, en el caso de las aves la "especialización" llega a un extremo máximo y hoy puede decirse que prácticamente todos los estudios, tanto estructurales como funcionales, acerca del sistema inmune de aves se reducen al pollo. Ello hace que numerosas extrapolaciones realizadas, acerca del sistema inmune aviar, a partir de este modelo no han sido confirmadas en ninguna otra especie. Es obvio, por otra parte, que el pollo no puede ser representante de todas las aves que, según Storer, pueden agruparse en 23 órdenes diferentes.

Además, algunos trabajos anteriores a éste, especialmente de Marion Kendall, nos pusieron sobre la pista de que, al menos en algunas aves y/o en algunos momentos de su vida, aparentemente el timo podía actuar como un órgano productor de otras células sanguíneas que no fueran linfocitos. Era, sin duda, un excelente modelo "natural" para estudiar el papel de los microambientes celulares de los órganos linfo-hematopoyéticos en la maduración de las distintas estirpes sanguíneas, un tema que había interesado a nuestro grupo en los últimos años.

Consiguientemente, decidimos hacer un estudio ultraestructural de los principales órganos linfoides primarios - médula ósea, bolsa de Fabricio y timo - y secundarios - bazo y tonsilas cecales - de Sturnus unicolor que, además de pertenecer al orden Passeriformes,

uno de los más evolucionados y distinto de aquel en el que se incluye el pollo, tiene en común con el estornino común Sturnus vulgaris la propiedad de sufrir actividad eritropoiética cíclica intratímica. De esta manera, el propósito del presente trabajo de Tesis Doctoral es confirmar si los patrones de organización histológica descritos para los órganos linfoides del pollo eran realmente aplicables a otros grupos de aves y, en especial, a aquellos que sufrían cambios en la actividad tímica, y por otro lado, profundizar en el origen y posibles agentes reguladores de esta actividad intratímica, con especial énfasis en el papel del estroma tímico, y conocer si, además del timo, otros órganos linfoides primarios y secundarios sufren modificaciones cíclicas que pudieran, directa o indirectamente, relacionarse con la eritropoyesis intratímica.

MATERIAL Y METODOS

MATERIAL Y METODOS

Se han utilizado 150 ejemplares de estornino negro (*Sturnus unicolor*), recolectados en los alrededores de Madrid durante tres años consecutivos. Las capturas se hacían coincidiendo con distintos periodos del ciclo anual (septiembre-octubre, febrero-marzo, junio-julio). Los animales se clasificaron, de acuerdo con el color de su plumaje, en juveniles del primer año (subadultos) y adultos. De cada captura se emplearon en el estudio unos 16 ejemplares de tal manera que la mitad eran juveniles y la otra mitad adultos.

Los animales eran sacrificados para extraer de forma aséptica el timo, la bolsa de Fabricio, el bazo, las tonsilas cecales y la médula osea, que se obtenía tras fracturar longitudinalmente el fémur. Los órganos pares fueron utilizados uno de cada lado para su estudio a microscopía óptica y electrónica, mientras que en el caso del bazo se utilizó la mitad para cada proceso.

Las muestras para el estudio a microscopía óptica se fijaron en líquido de Bouin durante 24 horas, deshidratándose a continuación en etanol y xilol e incluyéndose en parafina (Merck, 52 °C). De los bloques se obtuvieron secciones seriadas de 7 µm de espesor. Para el análisis histológico convencional se realizó una tinción policrómica mediante Hemalumbre de Masson y Picroindigo Carmin de Calleja. Además, para estudiar la distribución de las fibras reticulares se utilizó la técnica de impregnación argéntica de Gomori.

Para el estudio a microscopía electrónica se fijaron las muestras en glutaraldehído al 2% en tampón fosfato de Millonig a pH 7.4, durante 4 horas a 4 °C, lavándose posteriormente con el mismo tampón suplementado con sacarosa al 10% durante 12 horas. A continuación fueron postfijadas, durante 1 hora a 4°C, en tetróxido de osmio al 1% en el mismo tampón. Seguidamente, las muestras se deshidrataron con acetona, se contrastaron, durante varias horas,

con acetato de uranilo al 1% en acetona al 70% y se incluyeron en araldita, tras un baño en óxido de propileno.

Para seleccionar las áreas de mayor interés se obtuvieron cortes semifinos de 1 μm de espesor en un ultratomo Reichter-UM3 que fueron teñidos con una solución acuosa de azul de toluidina al 1% en borax. De estas zonas se obtuvieron cortes ultrafinos que se recogieron en rejillas de cobre y se contrastaron con citrato de plomo (Reynols, 1963) para su visualización en un microscopio electrónico Jeol-100B.

RESULTADOS

RESULTADOS

Los principales órganos linfoides de Sturnus unicolor incluyen la médula ósea como órgano hematopoiético fundamental de la vida adulta; el timo y la bolsa de Fabricio como órganos linfoides primarios, y el bazo y las tonsilas cecales como órganos linfoides periféricos (Esquema, 1). No obstante, como luego veremos, determinadas características de la bolsa sugieren cierta capacidad para responder a antígenos, comportándose pues como un órgano linfoide secundario, especialmente durante el periodo adulto, y el denominado tejido linfoide difuso, localizado en el canal de acceso a la bolsa cloacal de Sturnus es, evidentemente, un órgano linfoide secundario.

Además de estos órganos linfoides principales se han localizado agregados linfoides a todo lo largo del tracto intestinal que, sin embargo, no han sido incluidos en este estudio. Por el contrario, no se han observado ni unas glándulas de Harder con un consistente desarrollo de tejido linfoide, ni ganglios linfáticos. En ambos casos, no obstante, el número de ejemplares analizados ha sido pequeño, por lo que no puede asegurarse que tales órganos no existan en Sturnus unicolor. Consiguientemente describiremos a continuación cada uno de los órganos incluidos en este estudio, así como los posibles cambios que puedan sufrir, tanto en su estructura como en su composición celular, en el transcurso de su ciclo de vida.

I. ESTRUCTURA GENERAL DE LA MEDULA OSEA

1. ESTROMA DEL ORGANOS: VASCULARIZACION Y ELEMENTOS RETICULARES

Los huesos largos no neumáticos de Sturnus unicolor, en especial el fémur (ESQUEMA 1, contenían una médula ósea irrigada por arterias longitudinales, frecuentemente asociadas con grandes venas

centrales, cuyas ramificaciones arteriolas parecían distribuirse en capilares que desembocaban finalmente en los senos venosos que constituían el principal componente vascular de la médula (Fig. 1. Esquema, 2). Un contacto directo entre capilares y senos no pudo ser, no obstante, visualizado.

Los capilares eran frecuentes, apareciendo tanto en la zona central, entre los cordones celulares, donde la densidad celular es alta (Fig. 2), como en zonas más próximas a la pared de los senos, donde sólo se observaba una estrecha lámina tisular entre la pared del capilar y la del seno. A microscopía electrónica, los capilares mostraban células endoteliales aplanadas unidas mediante complejos de unión que, a bajos aumentos, aparecían como zonas densas a los electrones (Fig. 2). Las células endoteliales hacían protusión en la región nuclear hacia la luz del capilar y mostraban algunas microvellosidades irregulares. Alrededor del endotelio el capilar mostraba una fina membrana basal continua, rodeada de manera incompleta por células reticulares y sus prolongaciones (Fig. 2).

Los senos vasculares, por su parte, estaban constituidos por células alargadas, estrechas, con un núcleo alargado, adaptado a la forma celular, que contenía acúmulos periféricos de cromatina condensada y un pequeño nucleolo (Fig. 3, 4). En la zona más ancha, cerca del núcleo, había algunas mitocondrias pequeñas, vesículas lisas, gránulos electrodensos y alguna vacuola grande (Fig. 3). En la membrana plasmática del borde luminal la célula mostraba vesículas de pinocitosis en formación e invaginaciones muy finas haciendo protusión hacia la luz.

Las prolongaciones de las células endoteliales vecinas se superponían en sus extremos mediante interdigitaciones y uniones intermedias tipo mácula adherens (Fig. 5). Las células endoteliales de los sinusoides vasculares aparecían también unidas a células reticulares adventicias que formaban parte del estroma de los cordones celulares intervasculares (Fig. 4).

Entre las células limitantes aparecían poros a través de los cuales pasaban células sanguíneas (Fig. 6). Estos poros, a diferencia de roturas producidas por la manipulación del tejido, eran identificadas por la continuidad de las membranas de los extremos de las prolongaciones endoteliales a ambos lados del poro (Fig. 6).

En íntima asociación con las paredes sinusoidales había células reticulares adventicias y sus prolongaciones (Fig. 4). Estas células mostraban un núcleo irregular, con acúmulos de heterocromatina dispuestos, predominantemente, en la periferia. El citoplasma contenía numerosas mitocondrias, algunos perfiles de retículo endoplásmico rugoso y vesículas lisas (Fig. 4). Las células reticulares adventicias y sus prolongaciones formaban una capa celular discontinua alrededor de las células limitantes de los senos, dejando un espacio intercelular en el que aparecía un material denso a los electrones semejante a una basal (Fig. 7). No obstante, no puede hablarse de una membrana basal continua, pues sólo se observaba en aquellas zonas en que células reticulares adventicias y células limitantes estaban asociadas.

Por otro lado, las células reticulares adventicias se prolongaban en los cordones celulares intervascuales uniéndose a otras células que constituían el estroma de soporte de las células hematopoiéticas (Fig. 4). Finalmente, algunas células reticulares adventicias contenían en su citoplasma grandes inclusiones lipídicas que aparecían, a la microscopía electrónica, como vacuolas electrolúcidas de distintos tamaños (Fig. 8).

Junto con las células reticulares adventicias, el estroma hematopoiético estaba formado por otras células reticulares que no contactaban con la pared de los senos, pero constituían una red tridimensional en cuyos huecos aparecían las células hematopoiéticas libres (Fig. 9). El núcleo estaba rodeado de una banda estrecha de citoplasma con pocos orgánulos que se continuaba en una serie de prolongaciones adelgazadas. Dichas prolongaciones estaban unidas

entre si mediante uniones estrechas sin que se observaran desmosomas entre ellas (Fig. 9).

En los espacios extravasculares las células hematopoiéticas libres no se encontraban distribuidas homogéneamente, sino que, más bien, tendían a constituir clonos de maduración entre células pertenecientes a la misma estirpe, lo que, en cierto modo, facilitaba su identificación. Por otra parte, la diferenciación eritroide y, probablemente la trombocítica, sucedía en el interior de los senos.

2 CARACTERIZACION MORFOLOGICA DE LA HEMATOPOIESIS

2.1 Precursores hematopoiéticos

En los espacios extravasculares existen células que mostraban características morfológicas de precursores hematopoiéticos, aunque su identificación como hemocitoblastos es imposible desde el punto de vista estructural. Eran células de un tamaño aproximado de 9 μm que mostraban un núcleo grande, con la cromatina muy laxa, apareciendo sólo pequeños acúmulos periféricos y, a veces, alguno en el nucleoplasma. Generalmente presentaban un patente nucleolo. El citoplasma contenía ribosomas, aislados o agregados formando polisomas y algunos perfiles de retículo endoplásmico rugoso. En la membrana plasmática aparecían con frecuencia vesículas cubiertas (Fig. 10). Estos precursores hematopoiéticos presentes en los espacios extracelulares contactaban con las células reticulares (Fig. 10, 11) y algunos aparecían en mitosis (Fig. 12), mientras otros se observaban migrando a través de las paredes de los senos (Fig. 6).

2.2 Eritropoiesis

La mayoría de los eritrocitos presentes en los senos eran células maduras, aunque también era posible observar células inmaduras, no sólo en los estadios finales de diferenciación, sino

también elementos primitivos (Fig. 13), confirmando la existencia de eritropoiesis intravascular.

Dentro de los senos aparecían precursores muy inmaduros, de un tamaño aproximado de 7,5 μm , con las características ya descritas, que se situaban generalmente muy cerca de la pared del seno (Fig. 14), generalmente agrupadas con otras células eritroides. Con frecuencia se observaban contactos de estas células con prolongaciones de las células limitantes del seno, de significado poco claro (Fig. 14, 15). También se observaron contactos de este tipo con células hematopoiéticas vecinas (Fig. 14).

Aparte de los precursores eritropoiéticos o de los proeritroblastos, cuya caracterización estructural es difícil, el primer elemento de esta serie era el eritroblasto basófilo, que era una célula más pequeña que los hemocitoblastos, de unos 6 μm de diámetro, con la cromatina nuclear más condensada y el nucleolo más pequeño. Las mitocondrias eran menos numerosas y más pequeñas y contenían también menor cantidad de retículo endoplásmico rugoso y de ribosomas. El citoplasma mostraba, además, un aspecto más denso a los electrones por la presencia de cierta cantidad de hemoglobina. Las vesículas cubiertas eran abundantes en la periferia celular (Fig. 16).

Los eritroblastos policromatófilos mostraban un material denso distribuido por el citoplasma, que probablemente representa una mayor acumulación de hemoglobina que en el estadio anterior. A medida que maduraba la población eritroblástica aumentaba la densidad del citoplasma. El número de ribosomas era menor que en las células precedentes y la cromatina nuclear aparecía más condensada, agrupándose en grandes masas junto a la envuelta nuclear. Los espacios intercromatínicos aumentaban de densidad electrónica, posiblemente por la acumulación de hemoglobina, que, en las formas más maduras, era continua con la del citoplasma a través de los poros de la envuelta nuclear (Fig. 17, 18). En la periferia de la célula aparecían, como en los estadios anteriores, vesículas

cubiertas (Fig. 17). Estos eritroblastos policromatófilos mantenían, con frecuencia, contactos celulares entre ellos y con formas más inmaduras (Fig. 17), pero no con las células limitantes de los senos venosos. Además, algunas de estas células aparecían en división (Fig. 18), indicando que en este estadio de la diferenciación eritroide se producía una amplificación de la población celular.

Reticulocitos y eritrocitos maduros nucleados, los dos últimos estadios de la serie, presentaban pocas diferencias ultraestructurales entre sí (Fig. 19). Ambos tipos celulares eran alargados, con una longitud media de unos 5 μm y una anchura de unos 2 μm , con núcleo oval muy denso a los electrones y la cromatina muy condensada, formando acúmulos sobre la membrana nuclear y los espacios intercromatínicos repletos de hemoglobina, que se continuaba con la del citoplasma (Fig. 18). El citoplasma contenía algunas mitocondrias, pequeñas y densas a los electrones, y algunos ribosomas (Fig. 20). En general, la presencia de estos pequeños grupos de ribosomas y de algunas mitocondrias marcaba la diferencia entre los reticulocitos inmaduros y los eritrocitos maduros.

Una característica importante de la eritropoiesis observada en el interior de los senos venosos de Sturnus unicolor era que en ningún estadio de la maduración se observaban contactos con macrófagos, es decir, en el caso de Sturnus unicolor no se identificaron los clusters eritroides descritos en la médula ósea de mamíferos.

En algunos ejemplares capturados y sacrificados durante los meses de mayo se observó eritropoiesis en los cordones celulares medulares, de manera que en estos ejemplares coincidían eritropoiesis intra y extravascular (Fig. 21). No había diferencias estructurales en cuanto a los tipos celulares y a la estructura del proceso de diferenciación que ocurrían en una y otra localización de la médula ósea.

2.3 Granulocitopoiesis

En los espacios extravasculares, fundamentalmente en la periferia del tejido hematopoiético que rodea a las arteriolas y en los cordones situados entre los senos, aparecían numerosas células granulares que constituían poblaciones de granulocitos en distintos estadios de maduración. Dichas poblaciones parecían corresponder a dos estirpes de granulocitos que, de acuerdo con sus características podemos considerar como granulocitos heterófilos y granulocitos eosinófilos.

Los granulocitos heterófilos maduros representan el tipo más abundante en la médula ósea de Sturnus unicolor, apareciendo tanto en el tejido hematopoiético extravascular como circulando en el interior de los senos. Eran células de unos 5,5 μm de diámetro que presentaban un núcleo lobulado, generalmente con dos lóbulos, con la cromatina muy condensada. Su citoplasma, como en otras aves, contenía tres tipos de gránulos que en el pollo han sido denominados tipos I, II y III (Daimon y Caxton-Martins, 1977) o gránulos A, B y C (Dhingra y cols., 1969). Los gránulos de tipo A, los más grandes, tenían forma de rodillo, exhibían la mayor densidad electrónica y no presentaban estructuras internas (Fig. 22). Los gránulos de tipo B, más pequeños, algo menos densos a los electrones y de aspecto menos homogéneo, representaban, cuantitativamente, el segundo tipo granular (Fig. 22). Los gránulos de tipo C, los más pequeños, mostraban, sin embargo, un contenido denso a los electrones (Fig. 22). Además de los gránulos, el citoplasma de los heterófilos maduros presentaba también algunos perfiles de retículo endoplásmico rugoso, escasas mitocondrias muy pequeñas, algunos ribosomas libres y, a veces, un aparato de Golgi bien desarrollado. La periferia del citoplasma mostraba varias prolongaciones finas (Fig. 22), sobre todo en las formas circulantes.

Los granulocitos eosinófilos aparecían en menor proporción y eran células de unos 5,3 μm de diámetro que presentaban un núcleo irregular, a veces ligeramente lobulado, con cromatina condensada en

la periferia y patente nucleolo (Fig. 23). El citoplasma contenía un solo tipo de gránulo, redondeado u oval, de alta densidad electrónica, con un contenido bastante homogéneo y algunos orgánulos como mitocondrias pequeñas y de matriz electrodensa, algunos perfiles de retículo endoplásmico rugoso y ribosomas libres (Fig. 23).

En los espacios extravasculares existían, además de los granulocitos maduros ya descritos, numerosas células que representaban diferentes estadios de su desarrollo. En este sentido, hemos considerado tres estadios fundamentales en el desarrollo, tanto de eosinófilos como de heterófilos: promielocito temprano y tardío, mielocito y metamielocito. El primero de ellos, antes de la aparición de los gránulos específicos, podría ser común a eosinófilos y heterófilos o, al menos morfológicamente, no pudimos distinguir entre los promielocitos que conducen a sendas líneas celulares.

2.3.1 Desarrollo de los granulocitos heterófilos

El primer estadio que se podía considerar como heterófilo correspondía a un promielocito tardío, una célula de un diámetro aproximado de 8 μm , con núcleo grande y excéntrico, con la cromatina muy dispersa y una fina banda periférica de heterocromatina condensada (Fig. 24). El citoplasma contenía gránulos generalmente esféricos, de tamaños y densidades electrónicas variables. Había gránulos densos de aspecto homogéneo y gránulos de menor densidad electrónica y contenido floculento (Fig. 24). El aparato de Golgi estaba formado por varios sacos aplanados, algunos de los cuales contenían material electrodenso que podía apreciarse también en algunas vesículas lisas cercanas al área golgiana (Fig. 24). A medida que las células iban madurando, el retículo endoplásmico rugoso estaba más desarrollado mostrando, a veces, sáculos ligeramente dilatados con un contenido floculento (Fig. 24, 25). En las formas más maduras, algunos gránulos, sobre todo los más densos, se iban alargando, haciéndose más o menos elipsoidales (Fig. 25).

El mielocito heterófilo, de unos 6 μm de diámetro, que frecuentemente aparecía en división (Fig. 26) presentaba un aumento de heterocromatina y un núcleo más irregular. En el citoplasma se podían apreciar ahora, claramente, dos tipos de gránulos. Gránulos densos de diferentes tamaños, algunos mostrando ya el que tendrían en los heterófilos maduros, y de contenido bastante homogéneo (Fig. 26). Entre estos gránulos densos, más numerosos, hay algunos gránulos de contenido floculento o filamentosos, de densidad electrónica variable (Fig. 26). Algunos mielocitos aparecían en mitosis (Fig. 27).

Los metamielocitos, de tamaño semejante a los mielocitos, presentaban un núcleo denso a los electrones, con abundante heterocromatina periférica, y gránulos citoplásmicos densos, esféricos o elípticos, de tamaño semejante al de los heterófilos maduros. También habían alcanzado su máximo desarrollo los gránulos de baja densidad electrónica y su contenido era menos floculento (Fig. 28). Aparecían evidencias de gránulos densos de pequeño tamaño que pueden constituir la población de gránulos C (Fig. 28). Además, el citoplasma había perdido muchos orgánulos, siendo muy escasas las mitocondrias y permaneciendo sólo algunos perfiles de retículo endoplásmico rugoso (Fig. 28).

2.3.2 Desarrollo de los granulocitos eosinófilos

El promielocito temprano era una célula grande, de unos 9 μm de diámetro, con núcleo irregular, eucromático y nucleolo bien desarrollado, que mostraba, en general, las características citoplásmicas de un hemocitoblasto, pero con algunos gránulos esféricos, membranosos y densos a los electrones que, en las formas más primitivas, parecían formarse inicialmente en vesículas lisas relacionadas con el aparato de Golgi (Fig. 29).

Los promielocitos eran algo menores (aproximadamente 7,5 μm de diámetro) y su núcleo se había hecho ligeramente más heterocromático, con un aumento de la cromatina condensada. El

número de gránulos densos aumentaba, con una gran heterogeneidad en cuanto a tamaño y número, apareciendo, además, algunos gránulos de menor densidad y contenido ligeramente floculento (Fig. 30). En realidad se trataba de una población heterogénea de células en distintos estadios de desarrollo.

Los mielocitos eosinófilos (de unos 6 μm de diámetro) eran más pequeños que los promielocitos. El núcleo también había decrecido de tamaño y había un aumento progresivo de la heterocromatina periférica. Persistía, no obstante, el gran desarrollo del retículo endoplásmico rugoso, a veces dilatado y con un contenido ligeramente floculento (Fig. 31). Algunos gránulos densos alcanzaban un tamaño semejante al que poseían en los eosinófilos maduros y aparecían pequeños gránulos densos formando un "core" en el interior de vesículas lisas asociadas al aparato de Golgi (Fig. 32). Existían todavía algunos gránulos de menor densidad y aspecto floculento, pero su densidad aumentaba en las formas más maduras, donde se hacían homogéneos (Fig. 31).

Los metamielocitos presentaban un tamaño semejante a los mielocitos, pero en ellos la cantidad de cromatina condensada aumentaba (Fig. 33). Los gránulos presentes en el citoplasma eran todos de contenido denso y homogéneo. Algunos tenían el tamaño de los gránulos de los eosinófilos maduros y la forma se hacía ligeramente irregular, aunque todavía existían otros más pequeños (Fig. 33). No aparecían ya, sin embargo, en ningún caso, gránulos con contenido floculento (Fig. 33).

3. TROMBOCITOS

En la luz de los senos venosos de la médula ósea de Sturnus unicolor había también trombocitos maduros, que aparecían como células fusiformes, de unos 5 μm de largo y 3 μm de anchura máxima, con núcleo grande, con abundante cromatina condensada y escasos orgánulos citoplásmicos que incluían algunas mitocondrias, cortos perfiles de retículo endoplásmico, un pequeño complejo de Golgi,

ribosomas libres y una banda marginal de microtúbulos (Fig. 34). En el citoplasma había, además, numerosas vesículas o vacuolas, más o menos dilatadas, esféricas o tubulares. Aunque en la mayoría de los casos tales vacuolas aparecían vacías, a veces mostraban pequeñas masas de material amorfo electrodensó unido a la superficie interna de la membrana y otras pequeñas estructuras membranosas también conectadas a la membrana (Fig. 34). Otras vacuolas de mayor tamaño y con un contenido degradado sugerían cierta capacidad fagocítica de los trombocitos de Sturnus unicolor.

Junto a los elementos maduros circulantes en el interior de los senos medulares, aparecían células que probablemente representen precursores trombocíticos en distinto grado de desarrollo (Fig. 35). Aparecían células mayores que los trombocitos maduros, de forma redondeada o irregular, pero no fusiforme. En las de mayor tamaño (unos 7,5 μm de diámetro), el núcleo mostraba menor condensación de cromatina, un nucleolo patente y, en general, menor densidad electrónica que los trombocitos maduros (Fig. 36, 37). En el citoplasma abundaban los polirribosomas libres, algunos gránulos pequeños electrodensos y vesículas claras próximas a la superficie celular, similares a las descritas en las formas maduras, pero siempre vacías (Fig. 36, 37). En las células más irregulares, que eran algo más pequeñas (aproximadamente 5,8 μm de diámetro) (Fig. 37), se podía identificar mayor cantidad de vacuolas.

4. MACROFAGOS Y MONOCITOS

En la médula ósea de Sturnus unicolor se identificaron numerosos macrófagos, tanto en la luz de los senos como en los cordones celulares extravasculares. Eran células grandes, irregulares, de núcleo eucromático, con una banda periférica de cromatina condensada y nucleolo patente (Fig. 38, 39, 40). El citoplasma contenía mitocondrias, perfiles de retículo endoplásmico rugoso, ribosomas libres, un complejo de Golgi y numerosas vesículas lisas, así como algunos gránulos densos a los electrones (Fig. 38, 39, 40). Con todo, la característica fundamental de estas células

era la presencia de numerosas vacuolas fagocíticas con material heterogéneo, más o menos degradado (Fig. 38, 39, 40) que, a veces, correspondía a células completas captadas (Fig. 41, 42).

En este sentido, los macrófagos del interior de los senos parecían especialmente activos en la fagocitosis de células picnóticas de posible naturaleza eritroide (Fig. 41, 42). Dichos macrófagos de los senos aparecían, frecuentemente, interaccionando con las paredes endoteliales (Fig. 38, 41) y migrando a su través (Fig. 32, 41).

Los macrófagos de los espacios extravasculares también contenían abundante material fagocitado, pero en este caso no parecía haber fagocitosis de células picnóticas (Fig. 39, 40). A veces mostraban material cristalino en forma de barras acompañadas de una masa heterogénea de material denso a los electrones (Fig. 40). Frecuentemente mantenían contactos celulares con las células linfoides y granulocíticas próximas (Fig. 39, 40).

Además de macrófagos, en los cordones celulares de la médula ósea de Sturnus unicolor aparecían monocitos de forma irregular, similares, en algunos aspectos a los macrófagos, pero con numerosos gránulos pequeños electrodensos de posible naturaleza lisosomal (Fig. 43). En la periferia citoplásmica estas células mostraban numerosas prolongaciones finas que, a veces, contactaban con las células linfoides próximas (Fig. 43).

5. TEJIDO LINFOIDE

En la médula ósea de Sturnus unicolor existían masas de tejido linfoide distribuido por los cordones celulares, aunque tendían a acumularse alrededor de las arterias centrales y en masas situadas cerca de los senos, en contacto con las células limitantes (Fig. 44). Logicamente, también podían encontrarse linfocitos circulantes en la luz de los senos.

Los linfocitos circulantes y los que se acumulan cerca de los senos mostraban, en su mayoría, características de linfocitos pequeños, con núcleo más o menos redondeado, denso a los electrones, que contenía grandes masas de heterocromatina y un pequeño nucleolo. El citoplasma era escaso, manteniendo la característica alta relación núcleo-citoplasma, y contenían muy pocos orgánulos: algunas mitocondrias, cortos perfiles de retículo endoplásmico rugoso y numerosos ribosomas libres (Fig. 44, 45).

En las masas de tejido linfoide que existían alrededor de las arteriolas y capilares había una mayor proporción de linfocitos medianos, con un núcleo menos denso a los electrones debido a una menor cantidad de heterocromatina y una relación núcleo-citoplasma menor, al tener un citoplasma mayor. En éste se podían distinguir algunas mitocondrias, algunos perfiles de retículo endoplásmico rugoso y algunas vesículas lisas (Fig. 45).

Junto a estos linfocitos medianos aparecían linfocitos grandes y linfoblastos, con las características de hemocitoblastos, un núcleo grande y eucromático, con escasos acúmulos de cromatina condensada periférica y un citoplasma con mayor número de orgánulos (Fig. 45). Con frecuencia, se podían observar contactos celulares entre los elementos linfoides de estas zonas y las prolongaciones de las células reticulares del estroma medular (Fig. 46) así como macrófagos (Fig. 47).

6. CELULAS PLASMATICAS

Las células plasmáticas eran frecuentes en la médula ósea de Sturnus unicolor, apareciendo generalmente entre los senos, aisladas en los cordones celulares. Estas células mostraban el núcleo típico, con masas de heterocromatina adosadas a la cara interna de la envuelta nuclear que casi alcanzaban el centro del núcleo, y el citoplasma repleto de cisternas dilatadas de retículo endoplásmico rugoso dispuestas de forma paralela alrededor del núcleo y con un contenido de densidad electrónica variable. Contenían también

algunas mitocondrias y vesículas membranosas de baja densidad electrónica (Fig. 48).

Además de elementos maduros, había células plasmáticas viejas, con las cisternas del retículo endoplásmico rugoso dilatadas, y elementos inmaduros, con un menor desarrollo del retículo que, a veces aparecían en división (Fig. 49).

7. NODULOS LINFÓIDES

En las áreas extravasculares de la región central de la médula ósea de Sturnus unicolor, aparecían, con frecuencia, estructuras ovoides o esféricas compactas que recordaban, estructuralmente, a los centros germinales que aparecen en otros órganos linfoides de Sturnus unicolor (Fig. 50). Estas estructuras, aunque se encontraban en masas de tejido linfoide que, generalmente, presentaba una localización periarteriolar, no contienen ningún tipo de vascularización específica.

Aparecían envueltas por dos o tres capas de células reticulares, con largas y finas prolongaciones (Fig. 50, 51). Su interior estaba formado por una trama de células reticulares muy densas a los electrones (Fig. 52, 53) que, a veces, contenían en su citoplasma pequeñas masas de material denso (Fig. 53).

En los huecos de la trama aparecían células linfoides que mostraban cierta regionalización en el sentido de que en la zona central eran más frecuentes los grandes blastos con núcleo eucromático (Fig. 52, 54), mientras que en la periférica predominaban los linfocitos medianos y pequeños con mayor cantidad de cromatina condensada (Fig. 55). En esta zona periférica existían algunas células en mitosis (Fig. 55).

También en la zona periférica era frecuente la presencia de grandes macrófagos, con un núcleo claro, que mostraban características semejantes a los macrófagos de cuerpos tingibles de

los centros germinales de mamíferos, conteniendo en su citoplasma gran cantidad de material fagocitado que, en algunos casos, parecía corresponder a restos celulares (Fig. 51).

Además, en la zona central de estos nódulos linfoides era frecuente la presencia de un tipo celular que mostraba algunas semejanzas con las células foliculares dendríticas de los centros germinales de mamíferos. Contenían un núcleo irregular, con cromatina dispersa y un anillo periférico de cromatina condensada y patente nucleolo. El citoplasma contenía una serie de orgánulos que parecen concentrarse en una zona perinuclear, sobre todo cerca de las indentaciones del núcleo. Existía un aparato de Golgi bien desarrollado, algunas mitocondrias, vesículas lisas y perfiles de retículo endoplásmico rugoso, además de ribosomas libres, aislados o en polisomas, que se distribuían también por el resto del citoplasma. La superficie celular presentaba cortas prolongaciones que se intercalaban entre las células vecinas (Fig. 56).

II. TIMO

1. ORGANIZACION HISTOLOGICA

El timo de Sturnus unicolor estaba formado por 6-8 lóbulos pares colocados a lo largo del cuello, a ambos lados de la traquea, extendiéndose aproximadamente desde el nivel de la tercera vértebra cervical hasta la región tiroidea, ya dentro de la caja torácica, donde se encontraba el par de lóbulos más caudal, a ambos lados de la glándula tiroidea (Esquema, 2).

1.1 Cápsula y trabéculas

Cada uno de los lóbulos tímicos estaba envuelto en una cápsula de tejido conectivo (Fig. 57, 58) formada por varias capas de fibroblastos, fibrocitos y fibras de colágeno y reticulares (Fig. 58). Entre el tejido conectivo de la cápsula y los elementos linfoides del parénquima tímico aparecía una capa de células epiteliales de las aquí denominadas tipo 1 (células epitelio-reticulares) cuyas prolongaciones estaban separadas del tejido conectivo capsular por una membrana basal, aparentemente continua (Fig. 58).

Desde la cápsula partían trabéculas conectivas que contenían vasos sanguíneos y nervios amielínicos, que dividían cada lóbulo en lobulillos tímicos (Fig. 57, 59, 60). Las mismas células epiteliales tipo 1 que forman la capa de separación entre el parénquima tímico y la cápsula bordeaban las trabéculas, observándose, también aquí, una membrana basal entre ambos elementos (Fig. 60). Esta capa de células epitelio-reticulares era casi continua pero, ocasionalmente, presentaba pequeñas aberturas a través de las cuales claramente podrían migrar células tímicas, incluidos linfocitos (Fig. 61).

1.2 Vascularización

Los lóbulos tímicos estaban irrigados mediante ramificaciones de la arteria carótida interna, que entraban en la cápsula y se diversificaban en el parénquima tímico a través de las trabéculas que partían de ella (Fig. 62, 63).

Las arterias trabeculares mostraban la organización histológica característica de arterias musculares, con el endotelio rodeado de una fina elástica interna que se interrumpía en algunos puntos, permitiendo uniones mioepiteliales. Una media de poco grosor, formada por células musculares lisas rodeadas de una capa de sustancia amorfa semejante a una basal, y una adventicia fibrosa que se continuaba con las fibras del tejido conjuntivo de la trabécula, completaban las paredes de las arterias trabeculares tímicas (Fig. 64).

A medida que disminuía el grosor de las trabéculas, las arterias se hacían más finas, disminuyendo el espesor de la elástica interna y el de la túnica media, quedando las pequeñas arterias reducidas a una capa de células endoteliales que presentaban, en la superficie luminal, algunas vesículas de pinocitosis y que estaban rodeadas de una fina elástica interna, con sustancia amorfa que recordaba a una basal, una túnica media reducida a algunas prolongaciones muy aplanadas de células musculares y una adventicia formada por una fina capa de sustancia amorfa y fibras que, en algunas zonas se continuaba con las fibras de las trabéculas y en otras limitaba directamente con las células epiteliales del estroma tímico, de las que quedaba separada por una fina lámina basal continua (Fig. 65).

Las arteriolas se distribuían en el parénquima tímico, apareciendo capilares en la corteza y, sobre todo, en el borde córtico-medular, zona fuertemente vascularizada. Los capilares estaban formados por una única capa de células endoteliales cuyo núcleo sobresalía a la luz vascular y las prolongaciones, muy finas,

presentaban algunas vesículas de pinocitosis en la superficie luminal. Alrededor del endotelio aparece una membrana basal completa y, con frecuencia, algunos pericitos cuyas prolongaciones la envuelven parcialmente (Fig. 66). En algunos capilares corticales se mantenía, alrededor del endotelio y los pericitos, una capa de sustancia amorfa y algunas fibras, que parecen representar restos de la adventicia arteriolar. Los capilares de la zona córtico-medular estaban rodeados directamente por células epiteliales de tipo 1 (epitelio-reticulares) y sus prolongaciones, que mostraban siempre una membrana basal, aparentemente continua (Fig. 66). Los capilares más profundos se acercaban a los corpúsculos de Hassall y a los grandes quistes medulares, pero siempre había una membrana basal separando ambas estructuras (Fig. 89).

Aunque no hemos observado contactos entre capilares y venas, probablemente confluyan en venas trabeculares que abandonan el órgano a través de la cápsula, desembocando en la vena yugular, sobre la que descansan los lóbulos tímicos (Esquema).

1.3 Inervación

En el timo de Sturnus unicolor se distribuían fibras nerviosas, principalmente amielínicas, en el interior de las trabéculas conectivas. En las trabéculas más gruesas aparecían, con frecuencia, células de Schwann, cuyo citoplasma englobaba numerosos axones (Fig. 67). Estas fibras estaban rodeadas de una capa de sustancia amorfa fundamental y fibras del tejido conjuntivo de la trabécula., En muchos casos estas fibras aparecían independientes de los vasos sanguíneos trabeculares, pero también había fibras nerviosas amielínicas relacionadas con las arterias e incluidas en el tejido conjuntivo de la adventicia (Fig. 65).

Ciertas imágenes sugerían la existencia de fibras amielínicas, distribuidas por la corteza tímica, asociadas a células alargadas con aspecto fibroblástico, aunque su naturaleza exacta está por determinar (Fig. 68).

1.4 Organización córtico-medular

En cada uno de los lobulillos se podían diferenciar dos regiones, la corteza y la médula (Fig. 57), pudiéndose determinar una zona de transición entre ambas regiones, el borde córtico-medular (Fig. 57).

Al microscopio óptico, la corteza del timo de Sturnus unicolor aparecía como una zona más basófila y de alta densidad celular, debido, fundamentalmente, a la presencia de gran cantidad de linfocitos, en su mayoría pequeños (Fig. 69), aunque también estaban presentes linfocitos medianos y grandes, sobre todo en la zona subcortical.

La médula tímica se caracterizaba por una menor densidad celular, sobre todo por la escasez de células linfoides y el predominio del componente epitelial. Además existían en ella una serie de estructuras características, formadas a partir de elementos epiteliales, como numerosos quistes epiteliales, tanto unicelulares como pluricelulares, y los denominados corpúsculos de Hassall (Fig. 70). Además, dispersas entre las células epiteliales, aunque no originadas en ellas, aparecen otros elementos celulares, también predominantemente distribuidas en la médula, como son las células mioides.

El borde córtico-medular es una zona de transición que, en general, tenía las características celulares de la médula (menor densidad celular, menos linfocitos que la corteza y presencia de células características como interdigitantes y mioides) pero sin la presencia de quistes y corpúsculos de Hassall. Una característica importante de este borde cortico-medular es la presencia de gran cantidad de vasos sanguíneos que se disponen en ella, sin llegar a penetrar en la zona medular (Fig. 71, 72).

En esencia, el parénquima tímico de Sturnus unicolor estaba constituido por un estroma de elementos epiteliales de soporte, que

formaban una red en cuyos huecos se localizan, predominantemente, linfocitos en la corteza y elementos de naturaleza epitelial en la médula, además de células de naturaleza fagocítica, células mioides, células neuroendocrinas, granulocitos, células plasmáticas y eritrocitos. Revisaremos a continuación los aspectos citológicos más relevantes de todas estas células, enfatizando, además, los cambios que sufren.

2 COMPONENTES CELULARES

2.1 Células epiteliales

Tradicionalmente se han diferenciado, como componentes principales del estroma tímico de aves, dos tipos de células de naturaleza epitelial, que fueron denominadas células epitelio reticulares claras y oscuras (Frazier, 1973; Kendall y Frazier, 1979; Kendall, 1980). Sin embargo, el estudio detallado de sus características morfológicas y citológicas y de su situación dentro del parénquima tímico demuestra una mayor heterogeneidad, lo que nos ha inducido a clasificar el componente epitelial tímico de Sturnus unicolor en los siguientes tipos celulares (Tabla 1).

2.1.1 Células epiteliales de tipo 1 (Fig. 58, 60, 61).

Eran células grandes, irregulares, con un núcleo igualmente irregular, con cromatina condensada de disposición periférica y un patente nucleolo (Fig. 58). El citoplasma, también denso a los electrones y distribuido en una estrecha banda perinuclear y una serie de prolongaciones irregulares, contenía algunas mitocondrias, escasos perfiles de retículo endoplásmico rugoso, numerosas vesículas y vacuolas, a veces dilatadas, y, con frecuencia, conteniendo materiales de variable densidad electrónica (Fig. 58, 60). También mostraban haces pequeños de tonofilamentos, tanto en la zona perinuclear como en las prolongaciones, y desmosomas que servían para unir dichas prolongaciones. Estas células epiteliales del timo aparecían en posición subcapsular, formando la capa continua de células que bordea a la cápsula conectiva (Fig. 58), o

por debajo de las trabéculas (Fig. 60) y en posición perivascular, rodeando a los vasos sanguíneos de la corteza y del borde córtico-medular (Fig. 61). En todas estas localizaciones, una membrana basal separaba las células epiteliales de tipo 1 de los elementos conectivos (Fig. 58, 60, 61).

2.1.2 Células epiteliales de tipo 2 (Fig. 73).

Se trataba de células más electroclaras que las de tipo 1, que mostraban núcleo alargado o triangular, adaptado a la forma celular, con escasa cromatina condensada de localización periférica y un patente nucleolo (Fig. 73). Su abundante citoplasma se caracterizaba por la existencia de densos haces de tonofilamentos. Como en las células epiteliales de tipo 1, el citoplasma de este segundo tipo de células epiteliales contenía abundantes vacuolas llenas de material electrodenso que sugería una cierta capacidad fagocítica y/o secretora para estas células.

Las células epiteliales de tipo 2 constituían el principal elemento de soporte del estroma de la corteza tímica más superficial, en estrecha asociación con los elementos linfoides corticales (Fig. 73).

2.1.3 Células epiteliales de tipo 3 (Fig. 74)

Células electrodensas, oscuras, de núcleo irregular con cromatina condensada periférica y citoplasma denso a los electrones que contenía menos haces de tonofilamentos que las células de tipo 2 y, sobre todo, menor número de vesículas y vacuolas de contenido electrodenso (Fig. 74).

Estas células se localizaban en la zona media y profunda de la corteza tímica y sus prolongaciones se extendían entre las células linfoides, de tal manera que éstas quedaban englobadas en grupos por las prolongaciones epiteliales (Fig. 74). Con frecuencia contactan

mediante desmosomas con células más electrolúcidas de tipo 5 (Fig. 75).

2.1.4 Células epiteliales de tipo 4 (Fig. 76)

Se trataba igualmente de células densas a los electrones, con un núcleo semejante al de las células de tipo 3 y un citoplasma ramificado denso a los electrones que mostraba claramente aspecto hipertrofiado, con gruesos haces de tonofilamentos en algunas ocasiones y, sobre todo, una gran vacuolización. Estas células eran frecuentes en la zona más profunda de la corteza, en el borde córtico-medular y, sobre todo, en la médula.

2.1.5 Células epiteliales de tipo 5 (Fig. 77)

Células claras a los electrones, de gran tamaño, características del borde córtico-medular y de la médula del timo de Sturnus unicolor. Mostraban un núcleo grande, más o menos redondeado, muy eucromático y, generalmente, un nucleolo bien visible. En el citoplasma, los orgánulos se disponían, predominantemente, alrededor del núcleo, dejando una banda "desnuda" de ectoplasma periférico (Fig. 77, 78). Tales orgánulos consistían, en especial, en un bien desarrollado retículo endoplásmico y aparato de Golgi, numerosas vesículas, gotas lipídicas y mitocondrias (Fig. 77). Sin embargo, en general, el desarrollo de los filamentos citoplásmicos y los desmosomas, establecidos tanto con células semejantes como con células epiteliales electrodensas (Fig. 75), es menor en estas células epiteliales que en las descritas en la corteza tímica. Además, estas células epiteliales de tipo 5 mostraban digitaciones membranosas en la superficie celular y un notable desarrollo de túbulos del retículo endoplásmico liso (Fig. 78).

Algunas células epiteliales de tipo 5 que mostraban ciertos signos de degeneración presentaban, en su núcleo, haces de tonofilamentos (Fig. 79).

2.2 Quistes

Los quistes epiteliales representaban una de las estructuras características de la médula tímica estando formados por cavidades limitadas por una (intracitoplásmicos o unicelulares) o por varias células (pluri o multicelulares).

Los quistes unicelulares eran cavidades intracitoplásmicas semejantes a grandes vacuolas limitadas por una membrana (Fig. 80) que, con frecuencia, presentaba microvellosidades (Fig. 82) y cuya luz podía aparecer vacía o repleta de materiales más o menos degradados (Fig. 80).

Aparecían como auténticas cavidades intracitoplásmicas (Fig. 80) que parecían iniciarse en cavidades mucho más pequeñas que ya mostraban las típicas microvellosidades (Fig. 82).

Los quistes unicelulares se desarrollaban, frecuentemente, en el citoplasma de células epiteliales medulares de tipo 5 (Fig. 82) y también en células hipertróficas de tipo 4 (Fig. 81).

Los quistes pluricelulares aparecían en la médula tímica de Sturnus unicolor como grandes cavidades delimitadas por distintos tipos de células epiteliales (Fig. 83, 84, 85). Aquellas células epiteliales que limitaban la cavidad de los quistes acumulaban numerosos haces de tonofilamentos en su citoplasma (Fig. 83, 85) y establecían estrechos contactos con las células adyacentes mediante tortuosas interdigitaciones (Fig. 85) y numerosos desmosomas (Fig. 83, 85, 86). Además estas células mostraban, frecuentemente, cortas microvellosidades (Fig. 83, 85, 86) y/o abundantes cilios (Fig. 85) y, por lo general, mostraban elevada densidad electrónica (Fig. 83, 84). Otras células que, aun perteneciendo a las paredes del quiste no se hallaban limitando su cavidad, parecían células más pálidas, posiblemente emparentadas con las antes denominadas de tipo 5 (Fig. 85). Algunas células linfoides formaban parte de las paredes del quiste o aparecían en su proximidad (Fig. 84, 90) y en algunos

quistes asociados a corpúsculos de Hassall era frecuente la presencia de vasos sanguíneos cerca de las paredes (Fig. 89).

La luz del quiste aparecía casi vacía, con una cierta cantidad de material electrodenso muy disperso o estaba ocupada por una masa heterogénea que incluía restos celulares y, en muchos casos, células picnóticas enteras (Fig. 83, 84).

Los quistes aparecían aislados en muchas zonas medulares, pero, frecuentemente, también estaban asociados con corpúsculos de Hassall (Fig. 89, 90). Es difícil de asegurar si la asociación entre corpúsculos de Hassall y quistes epiteliales en la médula tímica de Sturnus unicolor era una simple coincidencia, si implicaba una cierta relación de origen entre ambas estructuras o si se debe a una degeneración final sufrida por corpúsculos de Hassall grandes.

2.3 Corpúsculos de Hassall

Son estructuras de la médula tímica que se observaban como grandes cuerpos formados por un apretado conglomerado de células epiteliales. No obstante, se podían identificar corpúsculos de Hassall unicelulares y grandes cuerpos multicelulares.

La estructura más simple que se puede definir como corpúsculo de Hassall estaba representada por una célula epitelial clara de tipo 5, que acumulaba gran cantidad de haces de tonofilamentos alrededor del núcleo (Fig. 87). Esto es lo que podría denominarse corpúsculos de Hassall unicelulares. Una estructura más compleja ocurría como una agrupación de células epiteliales de este mismo tipo que acumulaban gran cantidad de tonofilamentos, dispuestas de manera concéntrica y, con frecuencia, asociadas a quistes intracelulares (Fig. 88). Este acúmulo de células claras parecía rodeado, al menos parcialmente, por algunas células epiteliales más densas, que contenían numerosos haces de tonofilamentos dispuestos en paralelo a la superficie que rodea el acúmulo de células claras.

Dentro del acúmulo de células claras aparecían también algunas células linfoides (Fig. 88).

Esta estructura parecía ser el origen de otras más complejas formadas por varias células epiteliales dispuestas más o menos concéntricamente, que mostraban una fuerte queratinización, mayor cuanto más centrales se localizaban (Fig. 89, 90).

Con frecuencia, las células más o menos queratinizadas que formaban el corpúsculo aparecían bordeadas, a veces solo parcialmente, por células epiteliales císticas provistas de microvellosidades en la superficie de contacto con las células queratinizadas (Fig. 89, 90). Estas células epiteliales se mantenían unidas por desmosomas y podían llegar a envolver completamente al corpúsculo queratinizado, constituyendo grandes masas como quistes gigantes en la médula tímica (Fig. 92).

Se podían formar también corpúsculos más grandes por agregación de varios corpúsculos, formándose una estructura compleja con varios centros de queratinización y varias cavidades císticas asociadas (Fig. 93).

Se encontraron células linfoides cerca de los corpúsculos de Hassall e, incluso, infiltradas entre las células epiteliales que los forman, pero no se identificaron restos celulares de este tipo entre los restos queratinizados ni en las cavidades císticas asociadas a los corpúsculos, al contrario de lo observado en quistes no asociados a corpúsculos (Fig. 90, 93).

2.4 Células endocrinas

Células granulares, estructuralmente semejantes a aquellas presentes en los órganos endocrinos, ocurrían, aunque en bajo número, en el timo de Sturnus unicolor. Respondían a varios tipos celulares, cuyas mutuas relaciones son difíciles de establecer.

En primer lugar aparecían células con núcleo oval o redondeado, con escasa cromatina de disposición periférica (Fig. 94). En el citoplasma existían algunas mitocondrias, escasos perfiles de retículo endoplásmico rugoso, ribosomas y polisomas libres y gránulos pequeños de densidad electrónica variable y un halo periférico electrolúcido (Fig. 94, 95). La existencia de vesículas vacías junto a la superficie celular, la diversidad electrónica del contenido celular y la aparente fusión de algunos gránulos a la membrana plasmática (Fig. 95) sugerían que estas células vertían el contenido de sus gránulos a su entorno y que podían aparecer en distintos grados de actividad. Este tipo celular se localizaba aislado en la corteza tímica, rodeado de células linfoides y contactando con células epiteliales, posiblemente de tipo 3, aunque no se observaban desmosomas ni ninguna otra estructura de unión entre ellas (Fig. 94).

Aparecían, además, otras células granulares parecidas a las anteriores, quizás consecuencia del ciclo secretor mencionado, que exhibían mayor densidad electrónica y mayor número de gránulos, en general de elevada densidad electrónica (Fig. 96, 97). Los gránulos, a diferencia del caso anterior, se localizaban concentrados y eran mayores. También se encontraban aisladas en la corteza tímica y, como en el caso anterior, rodeadas de linfocitos y contactando con células epiteliales de tipo 3 (Fig. 96).

Otro tipo celular granular estaba representado por células de núcleo irregular, eucromático y citoplasma electrolúcido que contenía mitocondrias, perfiles de retículo endoplásmico rugoso y una población de gránulos electrodensos de forma irregular y tamaño variable (Fig. 98). Se localizaban también en la corteza, pero no parecían contactar con células linfoides sino que estaban rodeadas por las prolongaciones de células epiteliales de tipo 3 (Fig. 98).

2.5 Células linfoides

Los elementos linfoides estaban estrechamente agrupados en la corteza, distribuidos entre las células epiteliales y sus prolongaciones, mientras que en el borde córtico-medular y en la médula mantenían una distribución menos densa. La población linfoide estaba representada por linfocitos pequeños y medianos y por linfoblastos (Fig. 69, 99).

Los linfocitos pequeños eran elementos celulares muy densos a los electrones, con un núcleo que mostraba abundante cromatina condensada y un citoplasma con numerosos ribosomas (Fig. 99). Los linfocitos medianos exhibían una menor densidad electrónica y un núcleo con menos cromatina condensada. Su citoplasma contenía algunas mitocondrias, ribosomas libres y escasos perfiles de retículo endoplásmico rugoso (Fig. 99). Junto con la menor densidad electrónica, una menor relación núcleo-citoplasma caracterizaba los linfocitos medianos frente a los pequeños.

Especialmente en la corteza subcapsular aparecían grandes linfoblastos caracterizados por su baja densidad electrónica, escasa cromatina condensada, patente nucleolo y abundantes ribosomas y polisomas libres (Fig. 100). Algunas mitocondrias, un pequeño aparato de Golgi y algunas cisternas de retículo endoplásmico rugoso completaban el contenido citoplásmico de estas células (Fig. 100). Frecuentemente estas células aparecían en división, divisiones que, a veces eran asimétricas (Fig. 101).

2.6 Células plasmáticas

Células plasmáticas, que mostraban el típico desarrollo en paralelo del retículo endoplásmico rugoso que llenaba todo el citoplasma, ocurrían, con cierta frecuencia, en la corteza profunda y el borde córtico medular del timo de Sturnus unicolor (Fig. 102). Junto a esta población madura aparecían células inmaduras, a veces

en división, con un menor desarrollo del retículo endoplásmico rugoso y menos cromatina condensada.

2.7 Macrófagos

En el parénquima tímico de Sturnus unicolor aparecían macrófagos, principalmente por la corteza y, en menor medida, en la región córtico-medular. Eran células grandes, irregulares, lúcidas a los electrones, con poca cromatina condensada y un citoplasma que contenía numerosos cuerpos fagocitados de variable densidad electrónica, entre los que era fácil distinguir algunos restos celulares (Fig. 103). Se localizaban entre las células linfoides, emitiendo finas prolongaciones entre ellas (Fig. 103).

Además de estos macrófagos típicos, en algunos de los ejemplares aparecían grupos de células con características fagocíticas, cargadas de gotas lipídicas, ocupando gran parte de la corteza tímica (Fig. 104).

2.8 Células interdigitantes

Células interdigitantes, aisladas o en grupos, fueron identificadas en la corteza profunda y el borde córtico-medular del timo de Sturnus unicolor. Eran células irregulares, profusamente ramificadas, con núcleo oval o irregular y escasa cromatina condensada que forma un estrecho anillo en la periferia nuclear (Fig. 105, 106). El rasgo más característico de estas células era que el citoplasma mostraba dos áreas claramente diferenciadas: una región perinuclear que contenía la mayoría de los orgánulos membranosos y un área periférica clara a los electrones que estaba vacía (Fig. 105, 108). Estos orgánulos membranosos incluían un aparato de Golgi bien desarrollado, mitocondrias pequeñas, redondeadas y electrodensas dispersas por el citoplasma, cortas cisternas de retículo endoplásmico rugoso y numerosas vesículas pequeñas, con frecuencia asociadas al aparato de Gogi (Fig. 105, 106). La superficie celular mostraba finas prolongaciones, numerosas

interdigitaciones membranosas con células vecinas y frecuentes invaginaciones que formaban repliegues muy finos (Fig. 105, 106, 108). No establecían, sin embargo, uniones con células vecinas, aunque estaban en contacto muy estrecho con diversas células tímicas como linfocitos (Fig. 105), células plasmáticas (Fig. 107) y células mioides (Fig. 108).

Con frecuencia, las células interdigitantes del timo de Sturnus unicolor contenían algunos gránulos densos y restos celulares que sugerían que, al menos en algún momento de su ciclo vital eran capaces de desarrollar una intensa actividad fagocítica.

Aparecían también en el timo de Sturnus unicolor algunas células con numerosas interdigitaciones pero con escaso desarrollo de los orgánulos membranosos y sin la mencionada regionalización citoplásmica (Fig. 109). Probablemente dichas células representan células interdigitantes inmaduras.

2.9 Células multinucleadas

En la corteza profunda se observaron algunas células formando grandes estructuras multinucleadas en las que podían observarse residuos de las primitivas membranas celulares e interdigitaciones entre células vecinas (Fig. 110) que, si bien podían parecer consecuencia de la fusión de varias células interdigitantes entre sí, más bien parecen originarse a partir de células macrofágicas.

2.10 Células mioides

Las células miodes constituían un tipo celular característico de la médula tímica, aunque también aparecían en menor cantidad en el borde córtico-medular y en la corteza profunda.

En su forma madura eran grandes células con características semejantes a las de las fibras musculares esqueléticas pero sin la

organización fibrilar mostrada por éstas (Fig. 111). Su núcleo irregular contenía escasa cromatina condensada de distribución periférica. En el citoplasma, además de los miofilamentos dispuestos formando típicos sarcómeros (Fig. 108), a veces sin una orientación bien determinada (Fig. 111), había túbulos de retículo endoplásmico y pequeños gránulos de mediana densidad electrónica.

Además había células con características de mioblastos que mostraban un núcleo irregular, con poca cromatina condensada y un pequeño nucleolo (Fig. 112). El citoplasma contenía miofilamentos distribuidos irregularmente, que a veces constituían sarcómeros incipientes, numerosos polisomas libres, algunas vesículas y un sistema de túbulos lisos (Fig. 112).

También se encontraban algunas células mioides viejas, con síntomas de degeneración, como son una elevada densidad electrónica, tanto en núcleo como en citoplasma, cierta degeneración de las sarcómeras y vacuolización citoplásmica y mitocondrial (Fig. 113).

2.11 Otros tipos celulares

En la corteza tímica de Sturnus unicolor se podían encontrar, ocasionalmente granulocitos y eritrocitos maduros (Fig. 114, 115).

En el caso de estos últimos su proporción aumentaba considerablemente en determinadas épocas del ciclo vital del animal (Fig. 114). Este aspecto se describe a continuación.

3. CAMBIOS ESTACIONALES

El timo se Sturnus unicolor sufría una serie de cambios a lo largo del año que afectaban tanto a su tamaño como a su actividad fisiológica y su composición celular.

Después del nacimiento y durante todo el periodo juvenil, el timo aparecía como un órgano eminentemente linfopoiético, con las

características descritas anteriormente. Coincidiendo con la muda juvenil, la mayor parte de los lóbulos tímicos sufrían un agrandamiento y grandes áreas de su corteza aparecían pobladas de eritrocitos y células eritroides inmaduras (Fig. 114, 115, 116). Una evolución similar sufrían la mayoría de los lóbulos tímicos de individuos adultos durante el periodo de marzo a junio en el que tienen lugar los apareamientos, la puesta y la incubación de los huevos (Tabla 2).

En estos lóbulos tímicos agrandados, las células eritroides ocupaban áreas corticales formando acúmulos, a veces en contacto con la cápsula, en relación con masas de eritrocitos (Fig. 114) o distribuidos aisladamente entre las células linfoides (Fig. 115). Muchos de estos acúmulos contenían células eritroides inmaduras en distintos estadios de diferenciación (Fig. 116, 117, 118). Así era posible encontrar proeritroblastos que aparecían entre los eritrocitos maduros como células grandes, redondeadas, con núcleo eucromático, provisto de un pequeño anillo de cromatina condensada y citoplasma poco denso a los electrones, con algunas mitocondrias, alguna cisterna aislada de retículo endoplásmico rugoso y numerosos ribosomas (Fig. 117).

Los eritroblastos basófilos eran algo más pequeños, con mayor cantidad de cromatina condensada que se disponía en un anillo periférico más grueso y algunos acúmulos centrales. El nucleolo continuaba siendo patente en estas células. El citoplasma, más denso a los electrones, contenía menos mitocondrias y retículo endoplásmico rugoso. Los ribosomas eran todavía muy numerosos y se apreciaba una incipiente aparición de hemoglobina. En la periferia celular las vesículas de rofecitosis recubiertas eran frecuentes (Fig. 118).

La morfología de los eritrocitos maduros intratímicos era exactamente igual a la descrita en la médula ósea y a la exhibida en la circulación sanguínea (Fig. 116).

Por otro lado, la eritropoiesis intratímica observada en Sturnus unicolor era un proceso extravascular que ocurría en la zona más externa de la corteza, donde la vascularización era pobre. A pesar de esta intensa actividad, en ningún momento se observó migración de formas eritroides maduras o inmaduras fuera del órgano.

Coincidiendo con la proliferación de células eritroides, se podía observar una progresiva degeneración de las células epiteliales que constituían el estroma tímico, que van perdiendo la densidad electrónica y la mayoría de los orgánulos membranosos, aunque mantenían los filamentos citoplásmicos y los desmosomas, lo que aseguraba su naturaleza epitelial (Fig. 119, 120, 121). Además, en algunas de estas células epiteliales en degeneración aparecían cuerpos densos nucleares de estructura anular, con una zona central clara, que parecen adheridos a la lámina interna de la envuelta nuclear (Fig. 122).

Como se indica en la tabla 2, los periodos de intensa actividad eritropoiética iban seguidos de una fase en la que se produce una gran acumulación de células picnóticas, fundamentalmente en las mismas áreas corticales en que tenía lugar la acumulación de eritrocitos (Fig. 123). Tales células picnóticas parecían corresponder tanto a linfocitos como a células eritroides ya que, a veces, aparecían junto a numerosos eritrocitos maduros. Las células picnóticas son redondeadas y bastante pequeñas, con citoplasma muy escaso y denso a los electrones. Era difícil identificar restos de orgánulos y, a veces, mostraban numerosas vacuolas. El núcleo presentaba habitualmente una región con material muy denso a los electrones y otra región algo más clara (Fig. 123, 124). Los macrófagos corticales presentes en estas zonas mostraban una activa fagocitosis de estas células, apareciendo con numerosos restos celulares de aspecto denso y abundantes células picnóticas, perfectamente identificables en su citoplasma (Fig. 124).

Por último, aquellos lóbulos tímicos que mostraban un gran desarrollo de células picnóticas en su corteza exhibían, al mismo

tiempo, un notable aumento en el desarrollo de los quistes epiteliales uni y pluricelulares de la médula tímica (Fig. 125).

III. BOLSA DE FABRICIO

1. ESTRUCTURA GENERAL

La bolsa de Fabricio de Sturnus unicolor era un órgano cilíndrico, con forma de saco, que constituía un divertículo dorsal de la pared del proctodeo cloacal. En el centro de este saco más o menos cilíndrico existía un amplio canal, comunicado con la luz intestinal, que se ramificaba en canales secundarios (Fig. 126, Esquema 4).

En la pared de la bolsa de Fabricio se podían diferenciar, desde la luz de los canales, una mucosa subepitelial, constituida por tejido conjuntivo y que contenía el tejido linfoide de los folículos y una envoltura externa formada por una muscularis y una serosa (Fig. 126, Esquema 4).

2. EPITELIO

2.1 Epitelio no asociado al folículo

El epitelio que recubría la luz del canal central y de los secundarios era un epitelio cilíndrico pseudoestratificado, formado por células cúbicas, que presentaban en su superficie cortas vellosidades (Fig. 127). Mostraban un núcleo irregular de disposición predominantemente basal, y un citoplasma de densidad electrónica variable que contenía algunas mitocondrias, perfiles de retículo endoplásmico, vesículas lisas y un aparato de Golgi constituido por varios empaquetamientos dictiosomales (Fig. 128). La mayoría de estas células mostraban gránulos secretores de mucina, de densidad electrónica variable, que tendían a concentrarse en el borde apical y que, frecuentemente parecían haber vaciado su contenido (Fig. 127).

Estas células se unían entre si mediante interdigitaciones de sus caras laterales y mediante numerosas uniones estrechas en el

borde apical. En la base del epitelio había una lámina basal separándolo del tejido conjuntivo subyacente (Fig. 127).

Con frecuencia, el epitelio aparecía infiltrado por linfocitos (131), macrófagos con numerosos cuerpos densos (Fig. 129) y granulocitos (Fig. 128, 130).

En muchas zonas del canal central y al comienzo de los canales secundarios aparecían bacterias adosadas a la superficie luminal del epitelio que, a veces, parecían penetrar en los espacios intercelulares de este epitelio e incluso invadían el citoplasma de algunas células (Fig. 131, 132). Cerca de estas zonas abundaban los granulocitos, principalmente heterófilos, que habían migrado dentro del epitelio.

2.2 Epitelio asociado al folículo

El epitelio que recubría los folículos linfoides, denominado epitelio asociado al folículo, mostraba características notablemente distintas de las que acabamos de describir (Fig. 133). Estaba separado del tejido interfolicular por una depresión en forma de surco y constituía una especie de penacho que se proyectaba hacia la luz del canal de la bolsa (Fig. 133).

La superficie luminal del epitelio era relativamente uniforme, mostrando escasas microvellosidades, generalmente muy cortas. Las células que lo formaban eran columnares y mostraban una porción apical pobre en orgánulos, en la que solo aparecían algunas vesículas y donde las células vecinas establecían entre sí "uniones estrechas" (Fig. 133).

En posición un poco más basal se situaba en la mayoría, pero no en todos los casos, el núcleo alargado y de perfil irregular, con un fino anillo de cromatina condensada y uno o dos nucleolos y, a su alrededor, algunas mitocondrias y vacuolas con material medianamente denso a los electrones. En la región basal aparecían numerosas

mitocondrias y túbulos y vesículas lisas y aparato de Golgi (Fig. 134). entre los bordes laterales de las células existía un espacio intercelular de espesor variable en el que, a veces, se proyectaban finas prolongaciones celulares a modo de microvellosidades. Además, existían desmosomas uniendo lateralmente estas células (Fig. 135).

En la base del epitelio aparecían algunas células epiteliales aplanadas, con el núcleo algo más denso y el citoplasma mostrando perfiles de retículo endoplásmico, ribosomas libres, un aparato de Golgi, numerosas vesículas lisas, algunos gránulos con material de mediana densidad electrónica y algunos haces de tonofilamentos (Fig. 136). Estas células mantenían contactos desmosómicos tanto con las células cilíndricas del epitelio asociado al folículo como con las células epiteliales de la médula del folículo linfoide, que formaban una capa discontinua debajo del epitelio (Fig. 133, 136). No se apreciaba lámina basal en la base del epitelio asociado al folículo, ya que la lámina basal que bordea al epitelio interfolicular se continuaba hacia el interior del folículo, asociada a las células epiteliales que formaban el borde entre la corteza y la médula del folículo (Fig. 137).

En la base del epitelio interfolicular, y cerca del surco de separación con el epitelio asociado al folículo, existían células aplanadas, con núcleo y citoplasma denso, con características semejantes a las que formaban el borde córtico-medular, que estaban asociadas a la lámina basal subyacente del epitelio, manteniendo uniones desmosómicas, tanto con las células del epitelio como con prolongaciones de las células del borde córtico-medular (Fig. 137).

En los bordes del epitelio asociado al folículo, junto al surco de separación y en una zona donde ya no había lámina basal, existían algunas células con gránulos de mucina, semejantes a los del epitelio interfolicular, formando así una zona de transición entre los dos epitelios (Fig. 138).

En el epitelio asociado al folículo aparecían, con frecuencia,

linfocitos infiltrados, generalmente con características de linfocitos medianos, algunos monocitos y macrófagos con material fagocitado (Fig. 133, 134).

3. MUCOSA

La mucosa subepitelial estaba ocupada por el tejido linfoide organizado en folículos y por el tejido conjuntivo que bordeaba dichos folículos y ocupaba algunos espacios entre estos, el epitelio y la muscularis externa.

3.1 Folículos

Los folículos de la bolsa de Fabricio de Sturnus unicolor eran estructuras más o menos ovoides que se disponían en la mucosa de la bolsa estrechamente apretados unos con otros, alrededor de las ramificaciones secundarias del canal. En cada folículo aparecían claramente delimitadas dos zonas, una corteza y una médula (139), separadas por una banda de células con ramificaciones, asociadas a una serie de fibras que eran continuación de las fibras que existían en la base del epitelio interfolicular (Fig. 133, 140).

3.1.1 Médula

La médula constituía la zona central del folículo. En general su densidad celular era menor que la de la corteza, sobre todo en la zona más central y en la cercana al epitelio asociado al folículo, aumentando en el borde de la médula (Fig. 133).

El estroma medular estaba formado por una red de células densas a los electrones, que presentaban un núcleo irregular, a veces con interdigitaciones, que contenía acúmulos centrales y un anillo periférico de heterocromatina, adquiriendo así una alta densidad a los electrones (Fig. 140). Uno o dos nucleolos se observaban también en el núcleo de estas células.

El citoplasma, también de elevada densidad electrónica, contenía algunas mitocondrias grandes, perfiles de retículo endoplásmico rugoso y algunos ribosomas dispersos, siendo su característica más relevante la presencia de numerosos haces de tonofilamentos dispuestos alrededor del núcleo y alineados en las numerosas y largas prolongaciones que presentaban (Fig. 133, 140, 141). Estas prolongaciones contactaban con las células vecinas estableciendo entre si uniones desmosómicas (Fig. 142). Además, células de este tipo aparecían localizadas en la base del tejido epitelial asociado al folículo, formando un borde discontinuo y manteniendo también uniones desmosómicas con las células epiteliales (Fig. 137, 138).

En los huecos de esta trama aparecían células libres, fundamentalmente células linfoides y macrófagos (Fig. 133, 141).

La población linfoide estaba representada por algunos linfocitos pequeños y sobre todo por linfocitos medianos y linfoblastos de gran tamaño, con el núcleo claro bordeado por un fino anillo periférico de heterocromatina y un citoplasma con algunas mitocondrias, algunos perfiles de retículo endoplásmico rugoso y numerosos ribosomas (Fig. 141, 143). Estas células linfoides aparecían formando grupos entre las prolongaciones de las células epiteliales, más apretadas en el borde de la médula que en la zona central (Bf. 133, 141, 143). Las células de estos grupos presentaban entre ellas zonas de contacto que consistían en pequeñas prolongaciones digitiformes, más desarrolladas en las zonas de menor densidad celular, que se acercaban a la membrana de la célula vecina, dejando un espacio intercelular muy estrecho (Fig. 142, 144, 145). En algunos casos se podía apreciar, en la zona de contacto, la formación de una fina placa densa a los electrones debajo de la membrana celular (Fig. 144). También eran frecuentes los contactos de este tipo con macrófagos (Fig. 146, 148). Con frecuencia algunas células de estos grupos aparecían en mitosis (Fig. 145, 146).

Distribuidos por toda la médula, y con frecuencia asociados a las células linfoides, aparecían numerosos macrófagos y algunas células que, por sus características, hemos considerado como componentes de la serie monocítica-macrofágica en distintos estadios de diferenciación.

Encontramos células con un núcleo irregular lobulado, con cromatina condensada dispuesta en su periferia, que presentaban un citoplasma rico en orgánulos que incluían mitocondrias de matriz densa, perfiles de retículo endoplásmico rugoso, numerosos ribosomas libres, un aparato de Golgi asociado a numerosas vesículas y túbulos lisos, algunos microtúbulos y vacuolas con un contenido granular de mediana densidad electrónica, que parecía vaciarse al espacio intercelular. Existían también algunas gotas lipídicas y la periferia celular mostraba un citoplasma libre de orgánulos membranosos (Fig. 147). Numerosas prolongaciones de estas células establecían, frecuentemente, contactos con las células linfoides vecinas, algunas de ellas en división (Fig. 147).

Típicos macrófagos eran también frecuentes en la médula de la bolsa. Se trataba de células con núcleos redondeados u ovales, con escasa cromatina condensada dispuesta en la periferia, y prominente nucleolo (Fig. 148, 149). El citoplasma, rico en orgánulos, contenía, además de gotas lipídicas, gran número de gránulos, vesículas y cuerpos densos, de contenido heterogéneo que, en muchos casos, representaban células picnóticas fagocitadas (Fig. 148, 149) a veces contenidas dentro de grandes vacuolas digestivas (Fig. 150). La mayoría de estos macrófagos también mantenían contactos con otras células de la médula, generalmente linfoides (Fig. 148, 149, 150).

Otra característica observada en la médula de la bolsa de Fabricio de Sturnus unicolor era la carencia absoluta de vascularización, no habiéndose encontrado en ella ningún tipo de vaso sanguíneo.

3.1.2 Borde córtico-medular

En el borde córtico medular, las células epiteliales de la médula formaban una capa continua (Fig. 151) cubierta por el lado cortical por una lámina basal, continuación de la lámina basal del epitelio interfolicular (Fig. 133, 152). Las células del borde córtico-medular también constituían una continuación de este epitelio, ya que contactaban mediante desmosomas con las células aplanadas de la base del epitelio (Fig. 133).

El cuerpo celular de estas células estaba situado hacia la médula y contenía un núcleo irregular que presentaba, lo mismo que el citoplasma, características semejantes al de las células reticulares de la médula ya descritas (Fig. 152). Las prolongaciones de estas células formaban una capa sostenida por la lámina basal y presentaban muy escasos tonofilamentos, al contrario que las prolongaciones de las células de la médula (Fig. 152). Además presentaban numerosas fenestraciones con el borde tapizado de finas prolongaciones a modo de microvilli, a través de las cuales se observaban prolongaciones de células linfoides (Fig. 153). También aparecían células linfoides entre la región perinuclear y las prolongaciones. Eran linfocitos medianos y linfoblastos que, ocasionalmente, aparecían en división (Fig. 154, 155). También se encontraba algún macrófago junto a estos grupos de células linfoides (Fig. 153). Con frecuencia existían contactos celulares entre los componentes de estos grupos de linfocitos, semejantes a los que presentaban los linfocitos de la médula (Fig. 154, 155).

Con frecuencia se podía observar la migración de estas células a través de la zona córtico-medular. La migración se producía separándose las prolongaciones de las células epiteliales vecinas y apareciendo orificios en la lámina basal, que aparecía, por lo demás, continua, salvo en aquellas zonas donde se estaba produciendo la migración (Fig. 156).

3.1.3 Corteza

La corteza de la bolsa de Fabricio de Sturnus unicolor aparecía como una zona de elevada densidad celular situada alrededor de la médula, en la que se observaba fundamentalmente células linfoides y macrófagos (Fig. 157). Entre ellos existían algunas fibras, fundamentalmente asociadas a la trayectoria de los capilares, cerca del borde córtico-medular, así como en la periferia.

El estroma cortical estaba formado por células reticulares, de núcleo irregular, que mostraba un anillo periférico de cromatina condensada, con algunos acúmulos interiores y un patente nucleolo. El citoplasma mostraba varias prolongaciones muy finas y largas que se intercalaban entre el resto de las células, separando grupos de células linfoides, a veces asociadas a macrófagos (Fig. 158).

De esta manera, las células libres se mantenían en los huecos de la red de prolongaciones finas y largas de las células reticulares, lo que hacía que el número de éstas en la corteza fuera extremadamente bajo (Fig. 158).

La mayoría de las células presentes en la corteza de la bolsa eran linfocitos, principalmente de tamaño mediano y pequeño (Fig. 158). La principal diferencia entre ambos tipos, aparte, evidentemente, del tamaño, es la mayor cantidad de cromatina condensada y la mayor relación núcleo-citoplasma exhibida por los linfocitos pequeños (Fig. 158).

En general, los linfocitos medianos aparecían formando grupos (Fig. 159), asociados, a veces, a macrófagos (Fig. 160) pudiéndose apreciar zonas de contacto producidas por proyecciones de la superficie celular de las células implicadas, entre los linfocitos (159) y también entre linfocitos y macrófagos (Fig. 160). Las mitosis eran frecuentes entre los elementos linfoides corticales,

sobre todo en la zona más cercana al borde córtico-medular (Fig. 157).

Los macrófagos de la corteza, tanto aquellos dispersos entre las células linfoides (Fig. 160) como los dispuestos más periféricamente, cerca del conectivo que rodea a la bolsa (Fig. 161), eran bastante parecidos, en general, a los descritos en la médula, mostrando vesículas con material fagocitado, así como células picnóticas más o menos digeridas y, a veces, gotas lipídicas.

Una característica importante de la corteza de la bolsa de Fabricio era la existencia, a diferencia de la situación de la médula, de un alto grado de vascularización gracias a una importante red de capilares que aparecían distribuidos por el borde córtico-medular y, en menor cantidad, por la base del folículo (Fig. 133).

Los capilares del borde córtico-medular corrían paralelos a las células epiteliales del mismo. Estaban constituidos por células endoteliales aplanadas, con el núcleo haciendo protusión hacia la luz y prolongaciones muy finas que contactaban mediante interdigitaciones. En el borde luminal presentaban finas prolongaciones y abundantes vesículas. El endotelio estaba rodeado por una lámina basal que estaba asociada estrechamente con la del borde córtico-medular (Fig. 162). A través de las paredes de estos vasos se observaban linfocitos migrando envueltos por las prolongaciones de las células endoteliales (Fig. 162).

3.2 Tejido conjuntivo interfolicular

El resto de la mucosa interfolicular estaba constituida por tejido conjuntivo laxo que ocupaba las áreas interfolicular y subepitelial y contenía numerosas fibras fácilmente identificables en las tinciones argénticas (Fig. 139). Láminas de tejido conjuntivo constituidas por varias capas de fibrocitos con prolongaciones largas y finas asociadas a fibras, envuelven los folículos (Fig.

163). En la base del epitelio interfolicular existía una banda subepitelial constituida por fibrocitos y fibroblastos separados del epitelio por una lámina basal y asociados a fibras (Fig. 164).

Este tejido conjuntivo rellenaba también los huecos que existían entre los pliegues del epitelio y los folículos. En estas zonas se formaba una red de fibrocitos en cuyos huecos existían células libres. Era frecuente la presencia de macrófagos, monocitos, células plasmáticas, algunas células con características de interdigitantes y granulocitos (Fig. 165, 166).

Estas masas de tejido conjuntivo contenían numerosos capilares sanguíneos, con endotelio aplanado rodeado de una lámina basal (Fig. 165, 166) y capilares linfáticos constituidos por células endoteliales muy aplanadas, con prolongaciones muy finas que cerraban la luz superponiéndose en sus bordes. Alrededor de estos vasos no existía lámina basal continua ni pericitos, pero sí una banda de fibras y algunos fibroblastos (Fig. 167).

Distribuidos por el tejido conjuntivo y, preferentemente, cerca de los capilares sanguíneos y junto a los fibrocitos subepiteliales, existían numerosos nervios amielínicos (Fig. 166).

3.3 Tejido linfoide difuso

Cerca del contacto del canal central de la bolsa de Fabricio con el proctodeo, bordeando la luz del canal, aparecían varios acúmulos de tejido linfoide infiltrado en el tejido conjuntivo (Fig. 168. Esquema 4).

Al microscopio óptico este tejido no mostraba la estructura característica que hemos descrito para los folículos de la bolsa sino una organización difusa, pudiéndose observar en tinciones argénticas una distribución irregular de fibras que formaban una red en el tejido. Además se observaba la penetración de vasos sanguíneos desde la zona más profunda de la mucosa (Fig. 169).

Al microscopio electrónico se observaba que el tejido estaba formado por un estroma constituido por células reticulares, generalmente de aspecto claro, aunque también se observaban, ocasionalmente, células oscuras (Fig. 170, 171). Algunas células reticulares de aspecto semejante, pero que presentaban mayor densidad a los electrones, tanto en su núcleo, que contenía mayor cantidad de heterocromatina, como en su citoplasma (Fig. 170, 171).

Entre los elementos libres de estas áreas se hallaban linfoblastos, linfocitos grandes y medianos y algún linfocito pequeño. Algunos linfoblastos aparecían en mitosis (Fig. 170). También se observaban numerosas células plasmáticas en distintos grados de desarrollo, con frecuencia formando grupos por debajo del epitelio (Fig. 171).

Entre las células libres no linfoides destacaba la presencia de numerosas células interdigitantes (Fig. 170, 171) con las características ya sobradamente descritas (Fig. 172). Dichas células interdigitantes interaccionaban con las células próximas, tanto linfoides como células plasmáticas u otras células interdigitantes. Aparecían en proximidad a los capilares (173) y en la base del tejido epitelial (Fig. 171). Igualmente se observaban macrófagos, aunque en menor número que en otras zonas de la bolsa (Fig. 171).

El tejido linfoide difuso estaba irrigado por una red de vasos sanguíneos con dos tipos diferentes de estructura. En las zonas más profundas, cerca del borde del tejido, junto a la muscularis, mostraban células endoteliales planas, semejantes a las de los capilares descritos en el resto del tejido conjuntivo de la mucosa. Como éstos, estaban rodeados de una lámina basal continua y una vaina de fibras asociada a células reticulares (Fig. 170, 174). Sin embargo, los vasos sanguíneos situados en el interior del tejido linfoide presentaban el aspecto de vénulas de endotelio alto, constituidas por un endotelio de células cúbicas que obliteraban la luz del vaso, de núcleo irregular con numerosas indentaciones y nucleolo bien visible. El citoplasma era rico en orgánulos y su

borde presentaba irregularidades que interdigitan con el borde de las células vecinas (Fig. 174).

Como en el resto del tejido conjuntivo aparecían nervios amielínicos, con frecuencia asociados a los vasos sanguíneos (Fig. 166).

4. MUSCULARIS

La bolsa de Fabricio de Sturnus unicolor aparecía rodeada de una cápsula que contenía una muscularis formada por varias capas de músculo liso (Fig. 126). La distribución de las capas musculares se observaba en dos direcciones distintas que se correspondían a la distribución longitudinal y circular de las fibras musculares que forman parte de la pared del tubo digestivo, aunque resulta difícil concretar que fibras eran longitudinales y cuales circulares en un órgano como la bolsa de Fabricio, más o menos elipsoidal.

Rodeando a las capas musculares se podía apreciar un tejido conjuntivo formado por fibrocitos y fibras que, por la cara interna se continuaba con el tejido conjuntivo interfolicular (Fig. 164) y por la cara externa formaba una lámina conjuntiva, rica en fibras, que, a su vez, quedaba cubierta por una serosa (Fig. 126). La cápsula contenía gruesos vasos sanguíneos que se ramificaban para formar los vasos que penetraban en el órgano, distribuyéndose por el tejido interfolicular (Fig. 126).

IV. BAZO

1 ESTRUCTURA GENERAL

El bazo de Sturnus unicolor adulto era un órgano rojizo, elipsoidal, de 8-10 mm de largo por 1,7-2 mm de diámetro máximo, situado en el ángulo derecho del proventrículo. Estaba rodeado de una cápsula cuya superficie externa estaba cubierta de una capa de mesotelio peritoneal (Fig. 175, 177). Debajo de ella se diferenciaban dos capas fibrosas, perfectamente identificables, especialmente con tinción argéntica (Fig. 176), una externa de fibras gruesas, posiblemente de colágeno, junto a otras más finas, entre las que se interponían algunas células musculares lisas (Fig. 176, 177) y otra capa interna formada principalmente por fibras finas, entre las cuales aparecían fibroblastos, pero no existían células musculares lisas (Fig. 176, 177). Algunas fibras de la capa interna se dirigían hacia el interior del órgano, continuándose con las fibras del retículo y con las que limitan los senos venosos subcapsulares (Fig. 176).

El parénquima esplénico estaba ricamente vascularizado mediante arterias, senos venosos y venas, y en él se distinguían dos zonas fundamentales, la pulpa blanca, organizada alrededor de las arterias, capilares y venas, y la pulpa roja que comprendía el tejido dispuesto alrededor de los senos venosos.

2. VASCULARIZACION

El órgano estaba irrigado por varias ramificaciones de la arteria celiaca que se constituían en arterias esplénicas primarias, que alcanzaban el bazo a través del hilio, rodeadas del tejido conectivo capsular (Fig. 178). Estas arterias primarias se ramificaban inmediatamente dando arterias secundarias que, a su vez, dan arterias terciarias o centrales (Fig. 178, 179).

A la microscopía electrónica todas estas arterias aparecían

como arterias musculares típicas, constituidas por una íntima de células endoteliales más o menos prismáticas, que sobresalían en la luz arterial (Fig, 180, 181). Por debajo del endotelio aparecía una elástica interna continua, rodeada de varias capas concéntricas de células musculares lisas, separadas entre si por una capa fina análoga a una lámina basal (Fig. 181). La elástica externa estaba formada por una capa de fibras finas, probablemente de elastina, con la que contactaban haces de nervios amielínicos (Fig. 180). La túnica adventicia estaba formada por fibroblastos y haces de fibras colágenas que se continuaban en el tejido circundante (Fig. 208).

Esta organización estructural se observaba tanto en las arterias primarias como en las secundarias y en las centrales aunque, a medida que se ramificaba, decrecía gradualmente su diámetro, disminuyendo entonces, progresivamente, el número de capas de células musculares lisas, hasta que, finalmente, en proximidad a los elipsoides se convertían en arteriolas (Fig. 182). En ellas había desaparecido la membrana elástica interna y permanecían solo una o dos capas de células musculares lisas, separadas del endotelio por una lámina basal. Las células musculares acompañantes adquirían una disposición semilunar y tenían una ultraestructura muy modificada, con prolongaciones finas que rodeaban al endotelio, recordando a pericitos (Fig. 182, 183).

Las arteriolas sufrían un brusco cambio y se transformaban en capilares penicilados, perdiendo la capa muscular. En este capilar penicilado se podían ditinguir tres porciones. La primera, o proximal era muy corta. Se iniciaba en el punto donde la arteriola perdía las células musculares y en toda su extensión se mantenía una fina capa de tejido fibroso alrededor del endotelio, que no sufría ninguna modificación con respecto a la de la arteriola (Fig. 184, 185). Esta porción terminaba donde el endotelio se hacía cúbico, produciéndose, al mismo tiempo, un gran engrosamiento de la capa de tejido fibroso que le rodeaba (Fig. 184, 185). En este punto comenzaba la porción media del capilar penicilado, que era la más externa y se podía bifurcar en el interior del elipsoide dando lugar

a varias ramificaciones (Fig. 184, 185).

La cubierta fibrosa de la porción media estaba formada por una serie de láminas de sustancia fundamental y numerosas fibras de colágeno (Fig. 186, 187). Esta cubierta fibrosa no era continua sino que estaba interrumpida por numerosas fenestraciones o estomas como se podía observar tanto al microscopio óptico, en tinciones argénticas (Fig. 185, 188), como al microscopio electrónico (Fig. 15). Alrededor de esta capa de material existían varias capas de células dispuestas concéntricamente. Estas células estaban envueltas por una capa externa de fibras que contactaban con el material que rodeaba al capilar mediante una serie de fibras radiales. Esta estructura constituía el verdadero elipsoide (Fig. 188, 190, 191).

Por otra parte, la porción media del capilar penicilado estaba limitada por cuatro o cinco células endoteliales cúbicas que sobresalían hacia la luz, con núcleo grande y vesiculado. Algunas prolongaciones basales de las células endoteliales se extendían por los estomas de la cubierta fibrosa. Además, en estos estomas, las prolongaciones de las células endoteliales formaban pequeños canales de apariencia laberíntica debido a los numerosos microvilli de las células endoteliales, lo que permitía un contacto directo entre la luz del capilar y los huecos intercelulares del tejido circundante (Fig. 189).

En la parte distal del elipsoide el endotelio se hacía gradualmente más fino, lo mismo que la capa fibrosa que lo envuelve y se dirigía hacia la pulpa roja desembocando, al menos algunos de estos vasos, en estructuras globulares con aspecto de pequeños senos venosos (Fig. 192). El endotelio del capilar se "aplanaba" y, finalmente, adquiría una estructura semejante a la del endotelio del seno (Fig. 192). Igualmente, la capa fibrosa se adelgazaba, terminando por desaparecer. Las fibras se ramificaban, continuándose en el interior de la pulpa roja, adosadas a células reticulares mientras que la sustancia amorfa fundamental se continuaba por debajo de las células limitantes del seno, formando su lámina basal

(Fig. 192).

Los senos venosos de la pulpa roja (Fig. 192, 193) estaban formados por células limitantes alargadas, fusiformes, con largas y finas prolongaciones que interdigitaban unas con otras y terminaban unidas por complejos de unión (Fig. 193, 194). El núcleo, en algunas ocasiones, hacía protusión hacia la luz del seno (Fig. 193, 195) y el citoplasma contenía mitocondrias densas a los electrones, vesículas de pinocitosis en el borde apical (194) y algunos gránulos densos a los electrones (Fig. 195). Estas células estaba rodeadas de una lámina basal que presentaba discontinuidades que coincidían con algunas de las zonas de contacto entre células limitantes (Fig. 195). En estos puntos en que la basal se interrumpía era posible la migración de células a través de la pared del seno. Al menos en algunos casos, las células parecían pasar desde los cordones celulares de la pulpa al seno, atravesando la discontinuidad de la basal y empujando las finas prolongaciones de la célula limitante (Fig. 196, 197). Alrededor de la lámina basal había células reticulares cuyas prolongaciones formaban una limitante incompleta entre las células endoteliales de los senos y los cordones de la pulpa roja (Fig. 193, 194, 195).

La confluencia de varios senos determinaba la aparición de las venas de la pulpa. Las células endoteliales de estas venas eran más aplanadas y por debajo de su lámina basal se disponían células con finas prolongaciones, semejantes a pericitos, que formaban una vaina continua. a este límite continuo de pericitos se adosaban las células reticulares de los cordones celulares de la pulpa roja (Fig. 198). Según su localización, las venas de la pulpa confluían en venas subcapsulares, directamente dispuestas bajo la cápsula esplénica (Fig. 199) o en venas más centrales que acompañaban a las arterias (Fig. 180). Las venas subcapsulares se unían para formar venas radiales (Fig. 200, 201, 202) que, a su vez, confluían en una vena central (Fig. 201). Esta unica vena central salía del órgano por el hilio central, acompañando a la arteria esplénica y formaba la vena esplénica (Fig. 202).

3. PULPA BLANCA

La pulpa blanca esplénica estaba constituida por masas de tejido linfoide que, de acuerdo con su localización en relación a los distintos tramos del sistema vascular del bazo denominamos: tejido linfoide periarterial, tejido linfoide perielipsoidal y tejido linfoide perivenoso.

3.1 Tejido linfoide periarterial

Se extendía alrededor de las arterias centrales formado por un estroma de células reticulares de soporte entre las que se disponían células libres linfoides y no linfoides (Fig. 203). De acuerdo con su densidad electrónica, en la pulpa blanca del bazo de Sturnus unicolor podían diferenciarse dos tipos de células reticulares, claras y oscuras, aunque su significado fisiológico no era claro, y se podían identificar tipos celulares intermedios entre los dos.

3.1.1 Células reticulares claras. (Fig. 204).

Tenían un núcleo redondeado o irregular, con poca heterocromatina, generalmente asociada a la envuelta nuclear y un citoplasma poco denso a los electrones que contenía escasas mitocondrias, algunas vesículas de retículo endoplásmico liso y rugoso y microfilamentos y, con frecuencia, vacuolas con un contenido amorfo poco denso a los electrones y algunos gránulos densos pequeños. Estas células ramificaban sus prolongaciones entre las células circundantes, pero no identificamos uniones ni entre células reticulares claras ni con ningún otro tipo celular linfoide o no linfoide.

3.1.2 Células reticulares oscuras.

Eran elementos aun más irregulares que las células claras, que mostraban una elevada densidad electrónica, tanto en el núcleo como en el citoplasma. El primero, también irregular, mostraba mayor

cantidad de heterocromatina dispuesta tanto en el borde del núcleo como formando acúmulos dispersos por todo el nucleoplasma y un nucleolo bien definido (Fig. 205, 206). El citoplasma contenía menos orgánulos y mayor cantidad de microfilamentos que las células reticulares claras y, con frecuencia, contenía vacuolas con un material poco denso a los electrones similar al de las células claras (Fig. 205). El citoplasma de algunas contenía grandes acúmulos de material denso que parecen productos de fagocitosis o gotas lipídicas (Fig. 206).

Con frecuencia, las células reticulares estaban asociadas a fibras. Estas fibras eran continuación de las que formaban la lámina externa de las arterias y se ramificaban formando una trama desordenada en el interior del tejido linfoide periarterial (Fig. 203), tal como se ponía de manifiesto en tinciones argénticas (Fig. 184).

3.1.3 Células linfoides

El tejido linfoide periarterial contenía células linfoides de diversos tamaños y densidades electrónicas, que incluían desde grandes blastos, con núcleo redondeado eucromático y citoplasma claro, hasta linfocitos pequeños, densos a los electrones y elevada relación núcleo-citoplasma, que tendían a agruparse en la zona más externa del área periarterial (Fig. 203), mientras que en la zona más cercana a la arteria había una mayor acumulación de grandes blastos (Fig. 203). Algunas de estas células aparecían en mitosis (Fig. 203).

En este área aparecían también acúmulos de células plasmáticas que se localizaban predominantemente alrededor de la pared de las arterias (Fig. 207, 208). Tales acúmulos incluían elementos inmaduros, algunos de ellos en división, con un retículo endoplásmico rugoso moderadamente desarrollado, en disposición paralela (Fig. 207, 208). Además aparecían células plasmáticas absolutamente cargadas de retículo, a veces con cisternas

extremadamente dilatadas y con un contenido moderadamente denso a los electrones (Fig. 208).

3.1.4 Células no linfoides libres

En el tejido linfoide periarterial eran frecuentes células libres como granulocitos, eritrocitos y macrófagos (Fig. 203) y, además, se observaban típicas células interdigitantes. Tales células mostraban un núcleo eucromático irregular, con un anillo periférico de heterocromatina y un citoplasma claro, con unas pocas mitocondrias y algunos perfiles de retículo endoplásmico agrupados en la periferia del núcleo, mientras que el citoplasma periférico carecía de orgánulos y se proyectaba entre las fibras y células reticulares y las células linfoides circundantes (Fig. 203, 209, 210). Algunas células mostraban numerosas invaginaciones de su membrana plasmática, constituyendo las típicas interdigitaciones con las células vecinas (Fig. 211). Ocasionalmente, algunas células interdigitantes presentaban cuerpos densos y material degradado en el citoplasma, reflejando cierta capacidad fagocítica (Fig. 211). Sin embargo, en ningún caso se han identificado gránulos de Birbeck como los descritos por algunos autores en las células interdigitantes de mamíferos.

3.2 Centros germinales

Formando parte de este tejido linfoide periarteriolar, generalmente en las zonas de ramificación de las arterias, aparecían centros germinales (Fig. 212) claramente separados del resto del tejido periarterial por una especie de cápsula conectiva formada por fibras y células reticulares que eran continuación del tejido fibroso que rodeaba a la arteria (Fig. 181, 214, 216). En la cápsula había células reticulares claras y oscuras semejantes a las descritas en otras zonas del área periarterial, y un tercer tipo de células fusiformes que recuerdan a fibroblastos, con núcleo alargado, con poca heterocromatina, de disposición predominantemente periférica y un citoplasma con escasos orgánulos (Fig. 215, 216).

Entre los haces de fibras y las células reticulares aparecían diversas células, principalmente linfocitos, macrófagos y, a veces, células interdigitantes, presumiblemente inmaduras que parecen estar migrando a través de la cápsula (Fig. 216, 218).

El interior del centro germinal estaba ocupado por células reticulares, semejantes a las del resto del tejido linfoide periarterial aunque, dada la densidad de células linfoides existentes en el centro germinal, no se observaban asociadas a fibras extracelulares (Fig. 215, 216, 217). Entre estas células se disponían linfocitos pequeños y medianos y grandes linfoblastos (Fig. 215, 216, 217). Los linfocitos maduros eran más frecuentes en la zona periférica del centro germinal que mostraba una mayor densidad celular (Fig. 216, 217) mientras que los blastos aparecían fundamentalmente en la zona central, donde la densidad celular era menor (Fig. 216, 217). Ambos tipos celulares aparecían frecuentemente en división (Fig. 217).

También se observaban macrófagos de cuerpo tingible en la parte interna del centro germinal, similares a los descritos en los centros germinales de mamíferos (Fig. 215, 216, 217). Estas células poco densas a los electrones, que contenían núcleos eucromáticos, se caracterizaban por la presencia, en su citoplasma, de abundante material fagocitado que, en muchos casos, correspondía claramente a células degeneradas.

En los centros germinales de Sturnus unicolor existía otro tipo celular no linfoide que, estructuralmente, recordaba a las células foliculares dendríticas de los centros germinales de mamíferos (Fig. 220). Se trataba de células con contorno irregular, cuyo núcleo mostraba cromatina condensada dispersa por el nucleoplasma y formando un delgado anillo periférico. El citoplasma contenía algunas mitocondrias pequeñas y redondeadas, algunos perfiles de retículo endoplásmico rugoso y ribosomas libres. Además vesículas o túbulos lisos y algunos gránulos de diferentes densidades electrónicas, de distintos tamaño (Fig. 220). La

periferia celular mostraba prolongaciones que rodeaban a las células linfoides cercanas, formando a veces algunas interdigitaciones con las células vecinas (fig. 219, 220).

3.3 Elipsoides y tejido linfoide perielipsoidal

Como se ha descrito anteriormente, la vaina subendotelial de la parte media de los capilares penicilados estaba rodeada por capas de células asociadas a fibras que constituían una estructura de forma elipsoidal que recibe el nombre de elipsoide (Fig. 185, 188). Los elipsoides derivados de una arteria central se disponían alrededor de ella formando una especie de racimo, de tal manera que estos elipsoides quedaban limitados por el tejido linfoide perielipsoidal, que contactaba con el tejido linfoide periarterial, por otros elipsoides y por la pulpa roja, cuyos senos se introducían parcialmente entre los elipsoides (Fig. 221).

Las paredes elipsoidales estaban constituidas por una vaina de células reticulares de características semejantes a las células reticulares claras del tejido linfoide periarterial (Fig. 222, 224), que se disponían alrededor del capilar penicilado formando tres o cuatro capas celulares, de tal manera que las células de la capa más interna y sus prolongaciones formaban una adventicia alrededor del capilar (Fig. 186). Esta adventicia no representaba en realidad una vaina continua puesto que, al menos coincidiendo con las fenestraciones de la vaina subendotelial, se podían apreciar discontinuidades en ella (Fig. 186, 187). El resto de las capas mostraba una estructura laxa y las prolongaciones de las células reticulares aparecían asociadas a fibras, que podían corresponder a fibras radiales, y a una sustancia fundamental extracelular semejante a la existente en la vaina pericapilar.

Los huecos de esta trama estaban ocupados por células fundamentalmente no linfoides. Entre ellas se identificaban células poligonales con prolongaciones irregulares que mostraban un núcleo redondeado o irregular con cromatina condensada de localización

predominantemente periférica y un prominente nucleolo (Fig. 189, 223). En muchas ocasiones las prolongaciones celulares interdigitaban unas con otras dejando entre ellas delgados canales de contorno laberíntico que parecían en comunicación con los canales que dejaban las células endoteliales en las fenestraciones de la vaina fibrosa (Fig. 223). Algunas de estas prolongaciones penetraban, incluso, en las fenestraciones, estableciendo contactos con las células endoteliales (Fig. 223). El citoplasma de estas células contenía algunas mitocondrias densas a los electrones, numerosas cisternas de retículo endoplásmico rugoso y vesículas lisas, un aparato de Golgi bien desarrollado, algunos ribosomas libres y gránulos densos a los electrones (Fig. 223).

En este area esplénica existían además macrófagos (Fig. 222, 224) que presentaban un nucleo irregular eucromático y un citoplasma cargado de vacuolas que contenían material homogéneo, denso a los electrones (Fig. 225). La cantidad de estas vacuolas variaba de acuerdo con el desarrollo del elipsoide de tal manera que los bazo con elipsoides más pequeños presentaban en esta zona macrófagos con pocas vesículas (Fig. 224, 225), mientras que aquellos con elipsoides grandes contenían macrófagos absolutamente repletos de estas vesículas que, en este caso, se concentraban en estructuras membranosas mucho mayores que aparecían repletas de gránulos densos y que llenaban la mayoría del citoplasma del macrófago (Fig. 226). Además era frecuente encontrar macrófagos que contenían, junto con este material en forma de gránulos densos, otros materiales más heterogéneos que podrían representar restos eritrocitarios (Fig. 227) así como estructuras de aspecto cristalino en forma de barras que se acumulaban en el citoplasma, aparentemente en asociación con el retículo endoplásmico (Fig. 228, 229).

Distribuidas por todo el elipsoide se encontraban células interdigitantes maduras con las características ultraestructurales previamente descritas y, a veces, aparecían cerca de la vaina subendotelial, contactando con las células endoteliales a través de las fenestraciones (Fig. 230). Se observaban además elementos inmaduros pro-interdigitantes donde la cantidad de orgánulos

citoplásmicos era muy baja y las interdigitaciones superficiales no se habían desarrollado profusamente (Fig. 231).

Por último, en los huecos de la trama reticular que envolvía los vasos elipsoidales aparecían también linfocitos que, en algunos casos, estaban nuevamente relacionados con las fenestraciones de la pared elipsoidal (Fig. 232).

Alrededor de las paredes elipsoidales se disponían dos o tres capas celulares que constituían el tejido linfoide perielipsoidal (Fig. 234). Constaba de una trama de células reticulares dispuestas concentricamente alrededor de los elipsoides y que aparecían asociadas a algunas fibras que, probablemente, representaban las fibras de la vaina externa que se observaba en las tinciones con reticulina (Fig. 188). Esta capa de tejido linfoide perielipsoidal no rodeaba completamente el elipsoide, ya que una parte del mismo quedaba en contacto directo con la pulpa roja sin que existiera vaina de tejido linfoide (Fig. 193), mientras que la parte del elipsoide que contactaba con el tejido linfoide periarterial y con los centros germinales mostraba claramente esta banda de tejido (Fig. 233). Además esta región del tejido linfoide perielipsoidal contactaba por uno de sus límites con los pequeños senos de la pulpa roja que penetraban hacia la pulpa blanca entre los elipsoides (Fig. 234).

Entre las células reticulares aparecían linfoblastos y linfocitos, generalmente de tamaño mediano (Fig. 233), y células plasmáticas en distintos grados de desarrollo, desde plasmablastos, algunos de ellos en mitosis, hasta células plasmáticas viejas, con las cisternas del retículo endoplásmico dilatadas y en ocasiones llenas de un material denso a los electrones (Fig. 233, 235). Aparecían también algunos macrófagos que presentaban típicos fagosomas pero no las vesículas características de los macrófagos perielipsoidales (Fig. 233). Finalmente, el tejido linfoide perielipsoidal contenía células interdigitantes maduras e inmaduras, semejantes a las descritas en los elipsoides (Fig. 233).

3.4 Tejido linfoide perivenoso

Existía un tejido linfoide rodeando las venas principales con las mismas características que el periarterial, con el que tenía continuidad, incluyendo la presencia de centros germinales (Fig. 236).

PULPA ROJA

La pulpa roja del bazo de Sturnus unicolor estaba constituida por una serie de senos venosos separados por cordones celulares (Fig. 193, 194). La pared de los senos estaba formada por células endoteliales ramificadas, con un núcleo irregular que sobresalía hacia la luz del vaso y un citoplasma con algunas mitocondrias, aparato de Golgi y algunos perfiles de retículo endoplásmico (Fig. 194, 195). Las células del endotelio se prolongaban en extensiones extremadamente adelgazadas que contactaban entre si estableciendo uniones celulares predominantemente de tipo intermedio (Fig. 237). La membrana celular de la cara luminal presentaba algunas vesículas que pueden representar pinocitosis (Fig. 194, 195), mientras que la cara abluminal se encontraba en contacto con una membrana basal (Fig. 195, 237) que presentaba pequeñas interrupciones, generalmente coincidentes con las zonas de unión entre las prolongaciones de las células endoteliales (Fig. 195).

El tejido entre los sinusoides formaba cordones celulares sostenidos por una trama de células de núcleo irregular y mediana densidad electrónica, con acúmulos de cromatina en la periferia y dispersos por el nucleoplasma. El citoplasma era denso a los electrones y contenía algunas mitocondrias, algunos perfiles de retículo endoplásmico rugoso, a veces con un contenido de mediana densidad a los electrones y algunos ribosomas aislados o en polisomas (Fig. 193, 194). Presentaba finas prolongaciones asociadas la sustancia fundamental de los espacios extravasculares. Algunas de estas prolongaciones envolvían a las células endoteliales que limitaban el seno (Fig. 194, 237). Las prolongaciones de células

vecinas presentaban contactos entre ellas, pero no se identificó ninguna estructura de unión (Fig. 194, 237).

Algunas de estas células reticulares estaban asociadas a haces de nervios amielínicos que se situaban generalmente en proximidad a la pared de los senos, aunque siempre se mantenían separadas de las células endoteliales por las finas prolongaciones de las células reticulares o, al menos por la membrana basal (Fig. 238, 239).

Los espacios que dejaban entre si las células reticulares estaban ocupados por células de diversos tipos, que, en muchos casos parecían estar moviéndose dentro y fuera de los senos (Fig. 240). Se podían encontrar linfocitos, células plasmáticas, eritrocitos, granulocitos, monocitos y macrófagos (Fig. 193, 240, 241). Algunos de estos macrófagos contenían masas de material denso y algunas inclusiones cristalinas como las descritas en los elipsoides, pero en ningún caso aparecían las vesículas cargadas de material denso a los electrones características de los macrófagos de los elipsoides (Fig. 242)

Como ya se ha mencionado anteriormente no había un límite preciso entre los elipsoides y la pulpa roja, por lo que era posible un tránsito de células entre ambas zonas, bien de forma intravascular, ya que algunos capilares penicilados parecían mantener una continuidad con pequeños senos (Fig. 192) o bien a través de los cordones extravasculares, en los que se observaban claramente células en migración.

Con frecuencia aparecían células migrando a través de la pared de los senos. Esta migración se producía entre las prolongaciones de las células reticulares que rodeaban al endotelio, atravesando la lámina basal a través de las discontinuidades que presentaba. Finalmente, las células en migración parecían empujar a las prolongaciones de las células endoteliales hasta separarlas por las zonas de unión, formando un poro por donde penetrar (Fig. 196, 197). Linfocitos, macrófagos y células plasmáticas eran los elementos más

frecuentemente observados en migración.

La luz de los senos estaba ocupada por células sanguíneas maduras, principalmente eritrocitos, granulocitos, trombocitos y linfocitos, pero también contenían células blásticas, algunas en división (Fig. 193, 243) y numerosas células plasmáticas maduras, algunas con el retículo endoplásmico rugoso cargado de material electrodense que recordaban a las células de Mott (Fig. 243).

V. TONSILAS CECALES

1. ORGANIZACION HISTOLOGICA

Las tonsilas cecales son masas de tejido linfoide que ocupan por completo la lámina propia de las bolsas cecales (Fig. 245). Estas bolsas cecales representan en Sturnus unicolor dos divertículos ciegos de aproximadamente 7-8 mm de longitud, situados ventrolateralmente en la unión del ileo con el colon (Esquema 1). La luz intestinal se prolongaba en la luz de las bolsas cecales y éstas mostraban una organización histológica semejante a la del intestino, con un epitelio, una lámina propia que contenía, en toda su longitud, las masas de tejido linfoide y una muscularis envuelta en una membrana serosa (Fig. 245).

La superficie luminal de las bolsas cecales formaba vellosidades que se proyectaban en la luz intestinal por un lado y, en profundidad, criptas de Lieberkühn que se ramificaban hasta casi alcanzar la muscularis mucosa (Fig. 245, 246).

Las criptas aparecían rodeadas de masas de tejido linfoide en las que la disposición no homogénea de las fibras reticulares, identificadas mediante impregnación argéntica, sugería la existencia de cierta regionalización. Así, había áreas esféricas, muy pobres en fibras, rodeadas de una vaina de fibras paralelas (Fig. 247) en las que se podía diferenciar una zona central de baja densidad celular y una zona periférica más poblada. Sin duda, representaban centros germinales que, como en el bazo, carecían de la corona de pequeños linfocitos típica de los centros germinales de mamíferos (ver más adelante) (Fig. 4).

2. EPITELIO

El epitelio de las tonsilas cecales de Sturnus unicolor estaba formado por células absorbentes columnares, células caliciformes y algunas células enteroendocrinas distribuidas no homogéneamente, de

manera que las células caliciformes predominaban en las crestas de las vellosidades, mientras su número era muy escaso en las zonas epiteliales más profundas y sobre todo en las criptas de Lieberkhun (Fig. 248).

Al microscopio electrónico, las células caliciformes del epitelio tonsilar mostraban la típica polarización de todas estas células secretoras de mucus, con un núcleo basal, más o menos comprimido por la acumulación de gotas mucosas que se acumulaban del lado luminal. El citoplasma que rodeaba a las gotas de mucus y al núcleo era denso a los electrones y contenía cisternas de retículo endoplásmico y numerosas mitocondrias (Fig. 248).

Las células columnares, tanto en las vellosidades como en las criptas, eran células prismáticas con la superficie luminal repleta de microvellosidades paralelas, muy apretadas (Fig. 249). Su núcleo mostraba cromatina condensada, especialmente en la periferia, y un patente nucleolo. El citoplasma contenía mitocondrias, algunos perfiles de retículo endoplásmico rugoso, ribosomas libres, túbulos y vesículas lisas y algunos gránulos densos (Fig. 249, 250). Las membranas laterales de estas células mostraban abundantes interdigitaciones con las de las células vecinas (Fig. 249). Además mostraban numerosos complejos de unión, siendo frecuentes las uniones estrechas en la zona apical (Fig. 249) y desmosomas en el resto de las membranas laterales (Fig. 249). La membrana basal descansaba sobre una lámina basal continua que bordeaba al epitelio (Fig. 249).

Entremezcladas con las células columnares aparecían células con características similares a ellas, pero que mostraban menos vellosidades, más cortas e irregulares. Además, en el borde apical, dichas células acumulaban pequeños gránulos densos a los electrones, no observados en las células columnares absorbentes (Fig. 251). Frecuentemente estas células aparecían asociadas con células linfoides que infiltraban el epitelio (Fig. 251). Además existían algunas células que mostraban menor densidad a los electrones,

microvellosidades algo menos numerosas y regulares que las células descritas anteriormente, pero que no alcanzaban las características de las células absorbentes (Fig. 252, 253). Podrían representar un estadio intermedio entre las células columnares y las células con microvellosidades poco desarrolladas.

Inmediatamente por debajo de la membrana basal del epitelio había una o unas pocas capas de células de naturaleza fibroblástica envueltas en haces de colágena y reticulina (Fig. 254, 255).

Aparte de los elementos epiteliales descritos, el epitelio que recubre el tejido tonsilar aparecía infiltrado por numerosas células móviles, especialmente linfocitos de distintos tamaños, pero también macrófagos y, notablemente, células interdigitantes y prointerdigitantes (Fig. 255, 256, 257). Las células linfoides infiltradas que migraban al interior del epitelio perdían parcialmente su densidad electrónica, apareciendo como elementos electrolúcidos que destacaban junto a la fuerte densidad electrónica de las células epiteliales (Fig. 255). Frecuentemente, entre los linfocitos intraepiteliales abundaban células de un tamaño algo mayor que un linfocito medio, que poseían unos pocos gránulos citoplásmicos densos a los electrones (Fig. 256). Las células interdigitantes mostraban las mismas características que en otros órganos linfoides y que luego revisaremos en detalle en el caso del tejido linfoide de la tonsila (Fig. 257). La migración en estas áreas debe ser muy intensa puesto que, frecuentemente, se observaban células atravesando la lámina basal que separa epitelio y lámina propia (Fig. 257). Si estas células permanecen indefinidamente en el interior del epitelio, vuelven a integrarse en el tejido linfoide subepitelial o alcanzan la luz intestinal no lo resuelve estos datos estructurales, si bien podemos decir que no se han observado células en la luz de la tonsila cecal en ninguna condición.

3. TEJIDO LINFOIDE DIFUSO

Se denomina tejido linfoide difuso a aquel que, por debajo del

epitelio tonsilar ocupa la lámina propia envolviendo los centros germinales (Fig. 246, 258, 259). Desde el punto de vista estructural revisaremos sus elementos de soporte, la vascularización del área y los tipos celulares libres, linfoides y no linfoides, presentes.

3.1 Estroma

El estroma de soporte del tejido linfoide difuso constaba, fundamentalmente, de células musculares lisas, células fibroblásticas y células reticulares asociadas a fibras conectivas que formaban una red densa e irregular (Fig. 247, 258, 259). Dichos elementos eran, evidentemente, los mismos que constituyen la lámina propia de cualquier otro segmento del tubo digestivo de Sturnus unicolor.

Las células musculares lisas eran elementos densos a los electrones que tenían la mayor parte de su citoplasma ocupado por haces paralelos de miofibrillas con algunas mitocondrias dispersas entre ellas y un núcleo denso a los electrones, adaptado a la forma celular elongada (Fig. 260).

Además aparecían fibroblastos medianamente densos a los electrones, con poca cromatina condensada, predominantemente dispuesta en la periferia nuclear y un citoplasma con escasos orgánulos y cuyas prolongaciones estaban íntimamente asociadas a las fibras conectivas de la matriz extracelular (Fig. 254). Estas células se disponían preferentemente en la base del epitelio y en la cara interna de la muscularis, aunque también se podían observar algunas dispersas en el tejido linfoide difuso (Fig. 261).

Distribuidas por todo el tejido linfoide difuso aparecían células reticulares densas a los electrones, con núcleo alargado e irregular, con algunos filamentos en su citoplasma y largas prolongaciones que se disponían entre los elementos celulares libres (Fig. 262, 263, 264). Algunas de estas prolongaciones aparecían asociadas a fibras posiblemente musculares. Las prolongaciones de

estas células reticulares contactaban con las de células vecinas, pero no hemos observado complejos de unión entre ellas. Además, los capilares que atravesaban el tejido linfoide, lo mismo que los que aparecían fuera de él, en las crestas de las vellosidades, estaban envueltos por prolongaciones de células de este tipo (Fig. 277, 283).

3.2 Células linfoides

La población linfoide del tejido linfoide difuso de Sturnus unicolor estaba representada por linfocitos pequeños y medianos y grandes linfoblastos (Fig. 258, 259). La distribución de estas células no era absolutamente homogénea ya que se observaba una mayor concentración de linfocitos pequeños en las zonas profundas (Fig. 258). Los linfocitos pequeños presentaban su morfología característica, con un núcleo rico en cromatina condensada y un patente nucleolo, así como una alta relación núcleo-citoplasma (Fig. 258). Algunos contenían unos pocos gránulos densos a los electrones en su citoplasma (Fig. 265).

Los linfocitos medianos mostraban un núcleo algo más lúcido a los electrones y mayor número de orgánulos citoplásmicos, como mitocondrias y algunos perfiles de retículo endoplásmico rugoso (Fig. 265). Existían también linfoblastos con núcleo eucromático y un citoplasma más abundante con algunas mitocondrias y, sobre todo numerosos ribosomas (Fig. 266). En este área, las divisiones eran frecuentes entre las células linfoides (Fig. 267).

El tejido linfoide difuso contenía además numerosas células plasmáticas en distinto grado de desarrollo, generalmente formando grupos (Fig. 268), con mayor frecuencia en la zona subepitelial (Fig. 269). Se observaban plasmablastos y células plasmáticas inmaduras, algunas en división (Fig. 269), con un incipiente desarrollo del retículo endoplásmico rugoso, poca cromatina condensada y prominentes nucleolos (Fig. 270), células plasmáticas maduras (Fig. 269) y células plasmáticas viejas (Fig. 271, 272), con

las cisternas del retículo endoplásmico rugoso muy dilatadas, cargadas de un material de mediana densidad a los electrones y que, con frecuencia, contenían gránulos de Russell densos a los electrones (Fig. 272).

3.3 Células libres no linfoides

Entre los elementos no linfoides presentes en el tejido linfoide difuso de la tonsila cecal de Sturnus unicolor aparecían células interdigitantes, grandes e irregulares, en distinto grado de diferenciación.

Estas células interdigitantes contenían un núcleo oval o irregular, con un pequeño halo periférico de cromatina condensada y un nucleolo, no siempre evidente. El citoplasma aparecía diferenciado en dos zonas, una perinuclear, en la que se concentraban la mayoría de los orgánulos membranosos, incluyendo un retículo endoplásmico rugoso constituido por abundantes cisternas pequeñas y un aparato de Golgi asociado a numerosas vesículas lisas que forman un sistema túbulo-vesicular muy desarrollado (Fig. 273, 274). Ocasionalmente aparecían lisosomas y fagolisosomas, pero no hemos observado ninguna estructura que podamos identificar como gránulos de Birbeck. La periferia aparecía casi libre de orgánulos, electrolúcida, con numerosas invaginaciones de la membrana plasmática, que a veces englobaban cierta cantidad de sustancia intercelular y abundantes interdigitaciones con la superficie de las células vecinas, tanto con linfocitos y células plasmáticas como con otras células interdigitantes (Fig. 273, 274).

Además de estas células interdigitantes maduras, aparecían elementos menos diferenciados que hemos considerado como células prointerdigitantes (Fig. 33). Dichas células prointerdigitantes mostraban un núcleo más irregular, oval o arriñonado, con escasa cromatina condensada y un citoplasma con menor cantidad de orgánulos membranosos que, no obstante, mostraban la típica disposición perinuclear (Fig. 275). El contorno celular es más homogéneo que el

de las células maduras, no mostrando invaginaciones y solo algunas interdigitaciones poco desarrolladas (Fig. 275). Entre la condición madura y las células prointerdigitantes se observaban estadios intermedios en los que el núcleo se hacía paulatinamente más irregular y el número de orgánulos perinucleares y de interdigitaciones e invaginaciones membranosas aumentaba en el citoplasma. En ninguno de estos estadios se han identificado, no obstante, gránulos de Birbeck.

Las células interdigitantes maduras se disponían, a veces, cerca de los capilares sanguíneos, tanto en el interior del tejido linfoide difuso como fuera de él, contactando con la pared de los vasos sanguíneos que aparecen en las crestas de las vellosidades o en el borde de la muscularis mucosa (Fig. 276).

Además de las células interdigitantes que exhibían capacidad fagocítica, se distinguían, dispersos entre las células linfoides del tejido linfoide difuso, elementos con características de macrófagos típicos almacenando en su citoplasma numerosos cuerpos densos fagocitados, entre los que era fácil distinguir restos celulares e incluso células picnóticas (Fig. 277, 278). Con mucha frecuencia se acumulaban macrófagos cerca del epitelio (Fig. 277), aunque no se observaron migrando dentro de él ni en su interior.

Por último, en algunas zonas de las áreas profundas del tejido linfoide difuso, generalmente cerca de la muscularis, se observaban acúmulos de granulocitos en distintos grados de maduración que en su mayoría correspondían a eosinófilos (Fig. 279) aunque también se observaban algunos mielocitos heterófilos, a veces en división (Fig. 280).

3.4 Vascularización

El tejido linfoide difuso aparecía atravesado en distintas direcciones por abundantes capilares (Fig. 281). Atendiendo a la morfología de sus células endoteliales se podían diferenciar dos

tipos de vasos sanguíneos en este tejido. Había vasos que presentaban células endoteliales aplanadas, generalmente asociadas a células reticulares próximas (Fig. 281) y otros correspondientes a vénulas postcapilares que mostraban células endoteliales más cúbicas, con núcleo claro e irregular y un citoplasma conteniendo algunas mitocondrias, algunos perfiles de retículo endoplásmico rugoso y los bordes de la membrana plasmática interdigitando con el borde de las células vecinas. A su alrededor aparecía una fina capa de sustancia amorfa, aunque no se distinguía una membrana basal (Fig. 282). Este tipo de capilares era más frecuente en las zonas profundas del tejido linfoide difuso, apareciendo a veces

en contacto con las células fibroblásticas y fibras que bordean a la muscularis (Fig. 283).

4. CENTROS GERMINALES

Los centros germinales se localizaban fundamentalmente en la zona profunda de la lámina propia de las bolsas cecales, cerca de la muscularis y aparecían separados del tejido linfoide difuso por una cápsula fibrosa (Fig. 246, 247). Su interior estaba formado por un estroma en cuyos huecos se alojaban células libres, linfoides y no linfoides.

4.1 Estroma.

La cápsula de los centros germinales estaba constituida por varias capas de células alargadas y aplanadas de naturaleza fibroblástica (Fig. 284, 285). Su citoplasma presentaba algunas vacuolas lisas conteniendo un material denso a los electrones y algunos gránulos también densos (Fig. 284). Los espacios intercelulares mostraban un aspecto laberíntico y contenían una sustancia intercelular de mediana densidad a los electrones (Fig. 284). Entre estas células fibroblásticas podían apreciarse, a la microscopía electrónica, numerosas fibras, algunas de ellas con aspecto de fibras colágenas (Fig. 284) lo que coincidía con los

datos histológicos obtenidos tras tinción argéntica (Fig. 246). En los centros germinales más profundos, las células fibroblásticas de la zona de la cápsula adyacente a la muscularis se confundían con las células fibroblásticas que bordean a las células musculares (Fig. 285).

El estroma del interior del centro germinal estaba formado por una red de células reticulares de características semejantes a las células reticulares oscuras del tejido linfoide difuso (Fig. 285, 287), pero sus prolongaciones, que se distribuían entre las células libres, no mostraban ninguna asociación con ningún tipo de fibras, lo que coincidía con las observaciones realizadas tras tinción argéntica (Fig. 246).

4.2 Células linfoides.

Las células linfoides estaban representadas por linfocitos pequeños y medianos y grandes blastos (Fig. 285, 286) y células plasmáticas (Fig. 47).

Los linfocitos pequeños y medianos aparecían, fundamentalmente, en la periferia del centro germinal, aunque su densidad no era tan alta como para considerar la existencia de una corona de linfocitos pequeños semejante a la existente en los centros germinales de mamíferos (Fig. 285, 286). Algunas células de este tipo aparecían entre las células fibroblásticas y las fibras de la cápsula, aparentemente migrando a través de ellas (Fig. 290). Existían, también, células linfoides en mitosis (Fig. 286, 288).

La zona central de los centros germinales mostraba una menor densidad celular y en ella aparecían grandes blastos con un núcleo electrolúcido, con un fino anillo periférico de cromatina condensada y un citoplasma con algunas mitocondrias y perfiles de retículo endoplásmico y abundantes ribosomas (Fig. 289).

En esta zona central eran también frecuentes las células plasmáticas que, en ocasiones, presentaban un retículo endoplásmico rugoso muy desarrollado, de aspecto laberíntico (Fig. 289).

4.3 Células libres no linfoides.

En los centros germinales de las tonsilas cecales de Sturnus unicolor los principales elementos no linfoides presentes eran macrófagos de cuerpo tingible y células foliculares dendríticas. Los macrófagos mostraban un núcleo oval o arriñonado eucromático y un citoplasma rico en orgánulos, con mitocondrias, algunos perfiles de retículo endoplásmico, ribosomas libres, algunos túbulos y vesículas lisas y numerosas inclusiones de aspecto heterogeneo, densas a los electrones, que en algunos casos mostraban claramente su carácter de restos celulares. Además, presentaban grandes vacuolas que contenían también algunas masas más o menos degradadas de materiales densos a los electrones (Fig. 289). Los macrófagos de cuerpo tingible aparecían distribuidos por todo el centro germinal observándose, tanto en la periferia (Fig. 291) como en zonas centrales (Fig. 289).

Las células foliculares dendríticas eran elementos celulares grandes e irregulares que mostraban un núcleo igualmente irregular, con cromatina condensada periférica y nucleolo patente. El citoplasma era rico en orgánulos, más abundantes en la zona perinuclear, presentando mitocondrias, algunos perfiles de retículo endoplásmico rugoso, ribosomas libres, un aparato de Golgi bien desarrollado, numerosas vesículas, túbulos lisos y algunos gránulos densos a los electrones (Fig. 292, 293). Presentaban también prolongaciones que se extendían entre las células linfoides, envolviéndolas (Fig. 292, 293).

La presencia de granulocitos, especialmente eosinófilos, también era frecuente en los centros germinales tonsilares (Fig. 289, 290).

5. MUSCULARIS

La capa externa de las bolsas cecales de Sturnus unicolor estaba formada por una cápsula constituida por una muscularis bordeada por capas de tejido conectivo en la zona interna y una membrana serosa en la parte externa (Fig. 245, 246).

La capa muscular estaba formada por células musculares lisas que se disponían de manera circular y longitudinal, de forma análoga a como aparecen en otras zonas intestinales (Fig. 246, 294, 295). En la cara interna existían varias capas de células fibroblásticas acompañadas de fibras (Fig. 295).

Entre las fibras musculares corrían vasos sanguíneos que se ramificaban hacia el interior del órgano (Fig. 246) y, probablemente, daban lugar a los capilares que existían en el tejido linfóide difuso y a los vasos sanguíneos que aparecen en las crestas de las vellosidades (Fig. 298).

6. INERVACION.

En el tejido conjuntivo que bordeaba a la muscularis aparecían haces de nervios amielínicos (Fig. 296, 297, 298) que acompañaban a los vasos sanguíneos. Estos haces de fibras nerviosas se distribuían en el interior del tejido linfóide, apareciendo con frecuencia haces de fibras nerviosas asociadas a las células musculares (Fig. 296) y a células fibroblásticas en todas las zonas donde éstas aparecen: subepiteliales (Fig. 298), asociadas a células reticulares del tejido linfóide difuso (261) y asociadas a la cápsula de los centros germinales (Fig. 284).

DISCUSSION

DISCUSION

El análisis histológico y ultraestructural de los principales órganos linfoides de *Sturnus unicolor* demuestra, a grandes rasgos, las semejanzas estructurales que cada uno de ellos guarda con sus homólogos de otras aves y, en especial, del pollo. No obstante, discutiremos a continuación las características específicas de cada uno de ellos, siguiendo el mismo orden utilizado en la presentación de los resultados.

I. MEDULA OSEA

A pesar de que la mayoría de los estudios realizados sobre la médula ósea de las aves se refieren exclusivamente a unas pocas especies y, fundamentalmente al pollo, se la considera el principal órgano hematopoiético de estos vertebrados durante la vida postembrionaria, reconociéndose, además, su actividad linfoide.

Aunque en el pollo aparecen cordones de médula ósea entre las espículas de los huesos esponjosos (Hodges, 1974), es en los huesos largos no neumáticos donde se concentra fundamentalmente el tejido linfo-hematopoiético (Hodges, 1974). En *Sturnus unicolor* también la médula ósea se desarrolla principalmente en los huesos no neumáticos, por lo que nuestros resultados se obtuvieron principalmente sobre el tejido linfo-hematopoiético de la médula ósea femoral.

Como en otros tejidos linfo-hematopoiéticos, la organización vascular de la médula ósea y, en especial, los senos venosos como constituyentes de los llamados microambientes hematopoiéticos inductivos (De Bruyn, 1981), es un elemento fundamental, condicionante de la funcionalidad del órgano. En la médula ósea de *Sturnus* los senos venosos están atravesados por una red arterial central habitualmente acompañada de venas. En general, esta distribución vascular coincide con la descrita para la médula ósea de pollo y paloma (Campbell, 1967; Hodges, 1974), aunque algunos

autores han descrito capilares que, surgiendo de las arterias centrales penetran en los senos (Denys, 1888; Bizzozero, 1890) y otros no han encontrado una comunicación directa entre arteriolas y senos (Campbell, 1967). En los espacios extravasculares de la médula ósea de *Sturnus*, arteriolas y capilares aparecen a veces muy próximos a la pared de los senos, lo que permite especular que cerca de la sección observada se podría establecer contacto entre arteriola y seno como ha observado Yoffey (1962) en la médula ósea de cobaya.

Por otro lado, Doan y cols. (1925) describieron una pérdida temporal de comunicación entre algunos senos y la circulación en la médula ósea de paloma mientras se producía la maduración de los eritrocitos. Nuestros resultados no demuestran, sin embargo, esa pérdida de comunicación y, al contrario, la presencia de células eritroides en distintos estadios de diferenciación dentro de un mismo seno, un hecho ya descrito por Campbell (1967), es una clara evidencia en contra de esta oclusión de los senos.

Los senos de la médula ósea de *Sturnus unicolor* están revestidos por células endoteliales que contactan entre si mediante largas y delgadas prolongaciones celulares superpuestas que se mantienen unidas mediante interdigitaciones y uniones intermedias tipo macula adherens. Esta morfología es similar a la descrita en la médula ósea de otras aves, como pollo y paloma (Campbell, 1967), y en la de otros vertebrados, tanto mamíferos (Campbell, 1972; Tavassoli, 1977; Weiss, 1976 y 1981; De Bruyn, 1981; Lichtman, 1981) como ectotermos (Curtis y cols., 1979, en urodelos; Campbell, 1970, en anuros; Leceta y cols., 1981, en reptiles).

Dos aspectos de la organización de las paredes de los senos vasculares de la médula ósea continúan siendo motivo de controversia: su continuidad/discontinuidad y la existencia o no de complejos de unión entre sus componentes. Estudios a microscopía óptica sugirieron la existencia de discontinuidades (Venezlaff, 1911; Ringoen, 1929), que los primeros datos ultraestructurales

confirmaron en la médula ósea de mamíferos (Zamboni y Pense, 1961; Weiss, 1965). Otros autores (Denys, 1988; Bizzozero, 1890; Doan, 1922), por el contrario, consideraron que la pared vascular de los senos era continua y que las observaciones anteriores eran consecuencia de artefactos de manipulación y fijación que análisis ultraestructurales posteriores confirmarían, tanto en la médula ósea de aves (Campbell, 1967), como de mamíferos (De Bruyn y cols., 1966). De acuerdo con estas observaciones, que nuestros datos en la médula ósea de Sturnus unicolor confirman, en la actualidad se acepta en general que la pared de los senos es continua, estando solamente interrumpida por las células en migración, no existiendo, por otro lado, poros preestablecidos para esta migración (veanse revisiones por De Bruyn, 1981; Lichtman, 1981; Weiss, 1981).

Mientras que algunos autores han descrito la presencia de complejos de unión entre las células limitantes de la médula ósea, tanto en vertebrados ectotermos (Campbell, 1970, en rana; Zapata y cols., 1981, en reptiles), como en mamíferos (Simionescu, 1978; Weiss, 1981), otros han negado su existencia (Tavassoli y Shaklai, 1979; Lichtman, 1981). En este sentido, Tavassoli y Shaklai (1979) sugieren que esta carencia de uniones estrechas permitiría el desplazamiento de los extremos de las dos células limitantes contiguas y, con ello, variaciones en el diámetro de la luz del seno (Tavassoli y Shaklai, 1979). Nuestros datos indican, por el contrario, la existencia de uniones intercelulares de tipo intermedio, aunque no de uniones estrechas, que podrían ensamblarse/desensamblarse según las necesidades fisiológicas, si bien, como ya hemos indicado, no parece necesaria la separación, a nivel de estas uniones, de las células limitantes para la migración de las sanguíneas a su través.

Generalmente se han asignado dos papeles funcionales fundamentales a las células endoteliales de los senos de la médula ósea de mamíferos: el control de la migración de las células sanguíneas desde los espacios extravasculares al seno o viceversa y cierta capacidad endocítica (vease revisión por De Bruyn, 1981). Además, en las aves, las células endoteliales de los senos de la médula ósea proporcionan el microambiente en el que tiene lugar la diferenciación de las células eritroides y trombocíticas. A este respecto, datos en embrión de pollo demuestran importantes diferencias en cuanto a algunos componentes superficiales sulfatados entre los endotelios sinusoidales de la médula ósea y los de otros órganos (Sorrell y cols., 1987) y con respecto a las células reticulares adventicias que constituyen el estroma de los cordones medulares (Sorrell, 1988 a, b). Además parece haber una marcada diferencia en la cantidad de material sulfatado presente en las regiones eritropoiéticas y en las granulopoiéticas (Sorrell y cols., 1987).

En relación con el mecanismo de migración celular, el fenómeno se considera trans y no intercelular (Campbell, 1972; Tavassoli y cols., 1979; Tavassoli, 1981) aconteciendo basicamente en aquellas zonas en las que el grosor de las células endoteliales es mínimo, con frecuencia cerca de, pero no en, las zonas de unión entre las mismas (Campbell, 1972; Chamberlain y Lichtman, 1978). Además, Campbell (1982) describió, en la médula ósea de ratón, contactos intercelulares entre las células endoteliales y las células en migración que se inician, aparentemente, antes de formarse el poro y se mantienen durante toda la migración. Estas zonas de contacto podrían representar algún tipo de especialización celular que podría servir para seleccionar células o como puntos de apoyo durante la migración, aunque ambas funciones no son excluyentes. En la médula ósea de Sturnus unicolor la

migración siempre tiene lugar en zonas donde las prolongaciones de las células limitantes son muy delgadas, pero no se ha determinado una relación de cercanía con las zonas de unión. Nuestros resultados, no obstante, permiten suponer que la migración de células a través de las paredes de los senos se produce de manera similar a lo descrito en la médula ósea de mamíferos y de otras aves (Campbell, 1967).

Otro aspecto de interés no aclarado suficientemente hasta el momento se refiere a la existencia o no de una lámina basal bajo las células endoteliales de los senos de la médula ósea. Numerosos autores han negado su existencia, tanto en mamíferos (Tavassoli, 1977; De Bruyn, 1981) como en otros vertebrados (Campbell, 1967, en pollo y paloma; Campbell, 1970, en Rana pipiens; Leceta y cols., 1981, en Lacerta hispanica), aunque algunos la han descrito en varios mamíferos (Campbell, 1972; Weiss, 1965, 1981) y otros señalan la existencia, bajo el endotelio sinusoidal, de cierta cantidad de fibras y sustancia conectiva amorfa en algunos mamíferos (De Bruyn, 1981) y reptiles (Leceta y cols., 1981). Una situación bastante parecida se da en la médula ósea de Sturnus unicolor ya que entre las células limitantes del seno y las células adventicias aparece una sustancia amorfa discontinua, de baja densidad electrónica, que podría representar una basal similar a la descrita en Lacerta (Leceta y cols., 1981) y en algunos mamíferos (De Bruyn, 1981).

En la médula ósea de mamíferos, las células limitantes de los senos constituyen, junto con los macrófagos, el principal elemento implicado en la eliminación de materiales de la circulación, presentando los orgánulos necesarios para la captura y el transporte intracelular de dicho material (De Bruyn, 1981), aunque

hay discrepancias acerca de su destino final. Algunos autores sugieren que las propias células endoteliales se comportan como macrófagos (Weiss, 1970) mientras que otros consideran que se produce un transporte intracelular hacia el espacio adluminal, donde las partículas son recogidas por macrófagos (Baukston y De Bruyn, 1974). En la superficie luminal muestran vesículas, algunas recubiertas (Fawcett, 1965) capaces de endocitar diversas moléculas como proteínas, ferritina, carbón (De Bruyn y cols., 1975) y peroxidasa (Becker y De Bruyn, 1976). Esta capacidad endocítica también ha sido descrita en la médula ósea de pollo y paloma (Campbell, 1967). En Sturnus unicolor las células limitantes presentan algunas vesículas de pinocitosis y, en la zona más ensanchada de su citoplasma, aparecen algunos orgánulos que podrían estar relacionados con esta actividad. Es posible, por tanto, que estas células puedan desempeñar un papel en la eliminación de sustancias de la sangre, aunque, teniendo en cuenta que existen macrófagos en el espacio extravascular, no es posible discernir entre las dos hipótesis mencionadas. Además, como se discutirá más adelante, algunas de estas vesículas podrían participar más bien en procesos de secreción relacionados con la maduración de eritrocitos y trombocitos (ver figura 4).

En su mayoría, el endotelio de los senos de la médula ósea de Sturnus unicolor está cubierto por células reticulares adventicias o sus prolongaciones, en una disposición semejante a la descrita en la médula ósea de mamíferos (Weiss, 1970; Campbell, 1972; Tavassoli, 1977; Hoshi y Weiss, 1978) y otros vertebrados (Zapata y cols., 1981).

Estas células han sido consideradas fibroblásticas en origen debido a su morfología y estrecha relación con

fibras reticulares (Hoshi y Weiss, 1978; Weiss, 1981; Lichtman, 1981). No son fagocíticas y sintetizan fibras reticulares que, junto al entramado producido por sus prolongaciones citoplásmicas, proporcionan el estroma de soporte de las células hematopoiéticas libres (Lichtman, 1981).

Con frecuencia, las células reticulares adventicias contienen en su citoplasma grandes inclusiones lipídicas, un hecho también descrito en mamíferos (Weiss y Chen, 1975). Algunos autores consideran, al respecto, que las células adventicias son realmente preadipocitos que pueden cargarse de lípidos y convertirse en adipocitos metabólicamente activos (Weiss y Chen, 1975) con capacidad para aromatizar andrógenos a estrógenos (Frisch y cols., 1980) e inducir granulopoiesis (Allen y Dexter, 1976).

Además de las células adventicias, el estroma de la médula ósea de Sturnus unicolor está formado por otras células reticulares cuyas largas prolongaciones contactan con las de las adventicias, formando una red tridimensional en el interior de los cordones celulares de la médula ósea.

Las características estructurales y la distribución de estas células reticulares constituyentes del estroma es bastante similar a las descritas en la médula ósea del pollo (Sorrell y Weiss, 1980, 1982) y otros vertebrados (Campbell, 1970, 1972; Weiss, 1976, 1980, 1981; Zapata y cols., 1981; Lichtman, 1981). En general, han sido consideradas, al igual que las células adventicias, de origen fibroblástico (Weiss, 1976, 1981; Lichtman, 1981; Weiss y Sakai, 1984), aunque Sakai y cols. (1981) descubrieron, en la médula ósea de ratones infectados con Ascaris suum, una célula ramificada muy densa a los

electrones, cuyas características estructurales la identifican como un componente más del estroma, si bien no aparecían asociadas a fibras y eran capaces de formar células gigantes multinucleadas, sugiriendo un origen monocítico. No obstante, hay que considerar que estos ratones, en los que la infección con helmintos provoca una hiperproducción de eosinófilos en la médula ósea, no son realmente un modelo normal en cuanto a organización del estroma medular. No obstante, hay que resaltar que en la médula ósea de Sturnus no hemos identificado ningún tipo celular que muestre características semejantes.

Aunque, en aves especialmente, existe poca información al respecto, datos indirectos sugieren que el estroma reticular de la médula ósea juega un papel activo en la hematopoiesis, no representando, por tanto, un mero elemento de soporte mecánico. La íntima asociación de las células reticulares con los elementos sanguíneos en desarrollo (Sorrell, 1988a), la posibilidad de que tales células secreten factores importantes para la diferenciación hematopoiética (Gualtieri y cols., 1984) y el papel, cada vez mejor conocido, de los componentes de la matriz extracelular, principalmente fibronectina, en estos procesos (Sorrell, 1988b) avalan esta supuesta funcionalidad del estroma de la médula ósea en la regulación de la hematopoiesis (Weiss y Chen, 1975; Weiss, 1980, 1981; Zapata y cols., 1981; Sorrell y Weiss, 1980, 1982; Litchman, 1981) y de la migración de las células maduras a la circulación (Sorrell, 1988b). Aunque nuestro trabajo, meramente estructural, no puede aportar datos funcionales, numerosas imágenes ultraestructurales demuestran una relación física entre las células adventicias y reticulares y los elementos sanguíneos que se desarrollan en los espacios extravasculares, mientras que las series eritroide y trombocítica, que se diferencian en el interior de los senos vasculares,

aparecen, frecuentemente, asociadas con los elementos limitantes de los senos sanguíneos. En ambas localizaciones, estos contactos sugieren algo más que la mera relación topológica entre elementos del estroma y células sanguíneas en desarrollo. Por otro lado, esta separación extra- e intravascular de granulopoiesis y eritropoiesis observada en la médula ósea de Sturnus, confirmando anteriores datos sobre la hematopoiesis en aves (Sabin, 1928; Campbell, 1967; Sorrell y Weiss, 1980, 1982) y en algunos vertebrados ectotermos (Campbell, 1970; Curtis y cols., 1979; Zapata y cols., 1981), apoya, indirectamente, la importancia del microambiente celular y de sus distintos componentes en la diferenciación de los precursores sanguíneos en una u otra línea celular.

La existencia de un precursor hematopoiético pluripotente se ha demostrado repetidamente en la médula ósea de mamíferos, en ensayos tanto in vivo como in vitro (Becker y cols., 1963) si bien su identificación morfológica no ha sido posible (van Bekkum y cols., 1979). La célula de aspecto más primitivo observada en la médula ósea de Sturnus unicolor mostraba las características asumidas para los precursores hematopoiéticos de mamíferos (van Bekkum y cols., 1979) y se puede considerar, en ese sentido, semejante a las células descritas anteriormente como precursoras en los órganos linfohematopoiéticos de aves por otros autores (Le Douarin y cols., 1975; Houssaint y cols., 1976; Le Douarin, 1978). Estas células, en el caso de Sturnus, se localizaban tanto en el interior de los senos como extravascularmente. En este sentido, el origen de las células observadas en el primer lugar es difícil de determinar puesto que podrían deberse a poblaciones madres circulantes, descritas al menos en mamíferos (Barr, 1988), que alcanzarían los senos directamente desde la circulación arterial que llega a la médula ósea,

o a la migración de las células madre desde los cordones celulares medulares a través de las paredes del seno. No obstante, se ha propuesto la posibilidad de que la médula ósea de mamíferos devuelva a la circulación células madre después de haber alcanzado cierto grado de diferenciación (Zipori, 1988). En la médula ósea de Sturnus parece clara la migración de células ultraestructuralmente semejantes a las células madre hematopoyéticas a través de las paredes de los senos vasculares de la médula ósea de Sturnus unicolor, un hecho ya apuntado previamente en otras aves (Campbell., 1967). No obstante, no está claro si se trata de células pluripotentes o de estadios muy primitivos de células ya determinadas a seguir una cierta línea de diferenciación.

El proceso de diferenciación eritrocitaria en la médula ósea de Sturnus unicolor es, morfológicamente, semejante al descrito por Campbell (1967) en la médula ósea de pollo y paloma, distinguiéndose en él diferentes estadios celulares: proeritroblastos, eritroblastos basófilos, eritroblastos policromatófilos, reticulocitos y eritrocitos maduros, que conducen a la formación de células maduras mediante un progresivo incremento de la concentración de hemoglobina, tanto en el citoplasma como en los espacios intercromatínicos del núcleo, en concomitancia con la progresiva disminución del tamaño celular, la gradual condensación de la cromatina nuclear y la desaparición de los orgánulos citoplásmicos. Consecuencia de todos estos cambios es una paulatina elevación de la densidad electrónica celular. Estos cambios, por otra parte, son el reflejo estructural de la inactivación gradual del genoma eritroide, tal como se ha establecido para otros vertebrados (Mac Rae y Meetz, 1970; Brasch y cols., 1974; Ringertz y Bolund, 1974).

Aunque durante el desarrollo de los eritrocitos en

otros vertebrados se ha descrito un estadio intermedio entre los eritroblastos policromatófilos y los reticulocitos, correspondientes a los denominados eritroblastos ortocromatófilos (Sinclair y Brasch, 1975; Zapata y cols., 1981), en el caso de Sturnus unicolor, lo mismo que en otras aves (Campbell, 1967) no es posible identificar claramente dicho estadio celular. De igual manera, dado que no se produce extrusión del núcleo y que la densidad electrónica es muy semejante, es difícil distinguir entre el estadio de reticulocito y el de eritrocito maduro, siendo la presencia o ausencia de ribosomas en el citoplasma el principal criterio para diferenciar estos estadios. De cualquier manera nuestros resultados apoyan un patrón estructural común para la eritropoiesis de todos los vertebrados como han propuesto otros autores (Sinclair y Brasch, 1975).

La distribución de los distintos elementos de la serie eritropoiética dentro de los senos vasculares de la médula sigue un patrón semejante al observado en otras aves (Campbell, 1967; Sorrell y Weiss, 1980, 1982). En general, las células primitivas se encuentran muy cerca de las células endoteliales de los senos, con las que mantienen contactos a nivel superficial, mientras que, a medida que avanza la diferenciación, las células ocupan posiciones más centrales, perdiendo los contactos con las células endoteliales, aunque los mantienen entre ellas y con células más inmaduras. La presencia de contactos celulares entre las células eritroblásticas y las células endoteliales ha sido descrita en otras aves (Campbell, 1967) y en el embrión de pollo (Sorrell y Weiss, 1980, 1982). Tales contactos se establecen con las células endoteliales de los distintos lugares donde se localiza eritropoiesis a lo largo del desarrollo, ésto es: saco embrionario, bazo y médula ósea (Romanoff, 1960; Metcalf y Moore, 1971; Small y Davies, 1972; Dardick y Setterfield, 1978; Sorrell y Weiss, 1980, 1982). El

significado de estas interacciones no está claro, pero podría ser importante tanto en la inducción de diferenciación de los precursores como para su retención en los senos hasta que se produzca dicha diferenciación. En mamíferos, la eritropoyesis acontece en los denominados islotes eritroblásticos en los que un macrófago central interacciona intimamente con las células eritroides en distintos estadios de diferenciación. En la médula ósea de aves en general, y en la de Sturnus unicolor en concreto, donde la eritropoiesis es intravascular y no hay islotes eritroblásticos, el endotelio vascular podría hacer las veces de macrófagos centrales, como ya apuntaron en pollo Sorrell y Weiss (1982). Por otra parte, estos autores (Sorrell y Weiss, 1980, 1982) sugirieron también la necesidad de algún mecanismo de retención de los precursores eritroides en los senos vasculares medulares. En este proceso las células endoteliales podrían jugar claramente un papel. Al respecto, Skotelski y Farquhar (1976) demostraron cambios en la carga superficial durante la maduración de las células eritroides lo que, junto a la adquisición de la forma, más rígida en las células maduras que en los precursores, podría influir en las interacciones con el endotelio. Curiosamente, en codorniz las células eritroides pierden, al madurar, la capacidad de reacción con el anticuerpo monoclonal MB1, común a las células endoteliales y a otras estirpes sanguíneas (Peault y cols., 1987). Además, en los islotes eritroides de mamíferos, el macrófago central establece contactos con los eritroblastos, pero nunca con los reticulocitos (Weiss, 1981).

Un aspecto de la eritropoiesis en Sturnus unicolor no descrito en otras aves es la observación de eritropoyesis extravascular en la médula ósea de algunos ejemplares capturados en los meses de mayo. En esta época

también había eritropoiesis intratímica asociada, como luego se discutirá, con una mayor demanda de células eritroides y, probablemente, mediada a través de cambios en los niveles de esteroides sexuales que afectan, aparentemente, los microambientes celulares linfohematopoiéticos. En el caso de la médula ósea, esta eritropoiesis extravascular está, aparentemente, obedeciendo a las mismas necesidades extraordinarias de células sanguíneas que harían insuficiente la habitual producción intravascular. No obstante, el proceso eritropoiético extravascular observado en la médula ósea de Sturnus unicolor es morfológicamente semejante al intravascular y, consiguientemente, las células en desarrollo no parecen tampoco intimamente asociadas a macrófagos o elementos reticulares, como es el caso, ya mencionado de la eritropoiesis en mamíferos.

Con independencia de esta eritropoiesis extravascular transitoria, los espacios extravasculares de la médula ósea de Sturnus unicolor contienen, principalmente, células linfoides, monocitos/macrófagos y granulocitos en diferenciación. Aunque no se ha realizado un análisis morfométrico detallado, aparentemente la granulopoiesis predomina en las zonas más periféricas, en proximidad a las arterias, donde el microambiente celular consta, básicamente, de células reticulares adventicias, con tendencia a acumular lípidos. Una localización periférica similar fue descrita recientemente por Sorrell (1988a) para la granulopoiesis de pollo y distintas evidencias in vivo e in vitro asocian la granulopoyesis de mamíferos con un microambiente celular donde predominan los denominados preadipocitos (Allen y Dexter, 1976; Nakamura y cols., 1985).

Los granulocitos heterófilos de las aves, como los de mamíferos, son los equivalentes funcionales de los

neutrófilos humanos, con capacidad para fagocitar y lisar microorganismos (MacRae y Powell, 1979). Sin embargo, muestran ciertas diferencias morfológicas (Hodges, 1979) que reflejan el distinto contenido enzimático de sus gránulos (MacRae y Powell, 1979), faltando en ellos fosfatasa alcalina (Daimon y Caxton-Martins, 1977). Los heterófilos son los leucocitos granulares más abundantes en la sangre circulante del pollo (Hodges, 1974; Glick y Rosse, 1976), presentan un tamaño ligeramente mayor que los eosinófilos (Lucas y Jamroz, 1961) y contienen tres clases de gránulos citoplásmicos de posible naturaleza lisosomal (Cline, 1975). Unos son cilíndricos, muy densos a los electrones, otros más pequeños y menos densos y un tercer tipo corresponde a gránulos muy pequeños, denominándoseles A, B y C (Dhingra y cols., 1969; MacRae y Powell, 1979) o gránulos I, II y III (Daimon y Caxton-Martins, 1977), respectivamente.

En concordancia con los datos en pollo, los heterófilos de la médula ósea de *Sturnus unicolor* constituyen también la población más numerosas de granulocitos y presentan un tamaño ligeramente mayor que el de los eosinófilos. Su morfología es similar a la establecida en pollo y su citoplasma también contiene tres tipos de gránulos estructuralmente semejantes a los del pollo, así como finas prolongaciones citoplásmicas, sobre todo en las formas circulantes, que sugieren su capacidad ameboide. Consiguientemente, se puede afirmar que estas células son morfológica y, posiblemente, funcionalmente equivalentes a los heterófilos del pollo y otras aves.

Los granulocitos eosinófilos o acidófilos de las aves, son en general, células redondeadas, con un núcleo arriñonado, menos lobulado que el de los heterófilos y un citoplasma que, en pollo, contiene aparentemente una sola

población de gránulos redondeados, ovales o elongados, densos a los electrones (Hodges, 1979), aunque se han descrito algunos gránulos más pequeños y menos homogéneos (Hodges, 1979), mientras que en otras especies, como codorniz, se han descrito dos tipos y, en paloma, hasta tres (Maxwell y Siller, 1972). Maxwell (1978) clasifica los gránulos de los eosinófilos de aves en tres grupos atendiendo a su carácter más o menos homogéneo y a su naturaleza cristalina o no. En cuanto a su capacidad funcional, en el pollo presentan actividad peroxidasa y fosfatasa ácida, pero no fosfatasa alcalina, considerándose que representan, como en el caso de los heterófilos, gránulos lisosomales (Daimon y Caxton-Martins, 1977).

La función de los eosinófilos de las aves no se conoce con claridad. En mamíferos, estas células existen en muchos tejidos e interaccionan con complejos inmunes, frecuentemente activando fagocitosis, siendo abundantes en áreas de infiltración crónica (Cline, 1975). Sin embargo, los intentos de Nair (1973) para provocar una respuesta local de los eosinófilos en el pollo, utilizando reactivos que provocan esta respuesta en mamíferos, han sido negativos, lo que sugiere que los eosinófilos de las aves pueden tener ciertas propiedades y/o funciones diferentes de los de los mamíferos. No obstante, parecen contener sustancias que neutralizan histamina, serotonina o bradiquinina (Broome y Archer, 1962; Archer y Broome, 1965) lo que implicaría su participación en la regulación de los procesos inflamatorios generados en las reacciones de hipersensibilidad inmediata (Morilla y Ichikawa, 1979).

En coincidencia con los datos conocidos en pollo (Hodges, 1979; Glick y Rosse, 1976) los granulocitos eosinófilos parecen constituir la población de

granulocitos maduros menos abundante de la médula ósea de Sturnus unicolor, aunque no se ha hecho la pertinente determinación morfométrica. Su tamaño es algo menor que el establecido por Lucas y Jamroz (1961) para estas células en distintas especies de aves, aunque teniendo en cuenta que estos autores establecen un rango de variación al respecto entre 4 μm y 11 μm , no parece ser un valor muy a tener en cuenta. Como en el caso de otras aves (Maxwell, 1978), la morfología de los eosinófilos maduros de la médula ósea de Sturnus unicolor es semejante a la de los eosinófilos circulantes de las especies estudiadas y la ultraestructura de sus gránulos permite incluirlos entre los de contenido homogéneo.

Algunos autores han señalado la existencia, en la sangre circulante de pollo y pato, de un tercer tipo de granulocito similar a los basófilos de mamíferos (Dhingra y cols., 1969; Hodges, 1974; Daimon y Caxton-Martins, 1977) que, como éstos, parecen actuar regularmente en reacciones inflamatorias, contienen heparina en sus gránulos (Nair, 1973) y se asemejan a las células cebadas del tejido conectivo (Hodges, 1979). Sin embargo, ni su presencia, ni la de sus posibles precursores, ha sido descrita en la médula ósea de ninguna especie de aves. Tampoco en la médula ósea de Sturnus unicolor hemos encontrado células cuyas características morfológicas nos permitan incluirlas en la serie basófila. No obstante, dada la escasa proporción de basófilos descritos en la sangre circulante de aves, 1,7 - 4,2 % del total de leucocitos (Dhingra y cols., 1969; Hodges, 1974) y la relativamente baja actividad granulopoyética de la médula ósea aviar (Glick y Rosse, 1976) no es de extrañar la dificultad para observar este tipo celular, lo que, obviamente, no significa que no puedan existir, incluso en aquellas especies donde, hasta ahora, no ha sido identificado.

En vertebrados ectotermos la situación es muy similar. En anfibios el número de basófilos circulantes es bajo (Campbell, 1970; Curtis y cols., 1979), habiéndose descrito células precursoras inmaduras en el bazo, aunque algunos autores apuestan por una maduración en sangre circulante (Curtis y cols., 1979). En reptiles tampoco está clara la presencia de precursores de basófilos en la médula ósea (Efrati y cols., 1970; Zapata y cols., 1981), aunque se han descrito en la circulación y han sido relacionados con las células cebadas (Efrati y cols., 1970).

Al igual que en pollo y otras aves (Campbell, 1967; Hodges, 1974; Maxwell, 1978), la formación, tanto de heterófilos como de eosinófilos, sucede en la médula ósea de Sturnus unicolor en los espacios extravasculares. En el proceso se pueden identificar tres estadios de maduración, al igual que en la granulopoiesis de otras aves (Hodges, 1974; Maxwell, 1978) y de mamíferos (Wetzel y cols., 1967).

El primer tipo celular que puede identificarse en la médula ósea de Sturnus como pertenecientes a la estirpe heterófila es un promielocito tardío que ya muestra en su citoplasma dos tipos de gránulos, unos homogéneos, densos a los electrones y otro tipo de menor densidad electrónica y contenido floculento. Algunas vesículas de retículo endoplásmico liso mostraban un contenido semejante. Los gránulos más densos parecen precursores de los gránulos A, ya que en las células más maduras de este estadio adquieren la típica forma de rodillo. También en pollo, los gránulos A de los heterófilos son los primeros en aparecer (Mac Rae y Powell, 1979). En esta especie, como en Sturnus, los primeros gránulo A presentan una densidad electrónica semejante a la de los gránulos A maduros, pero muestran ciertas diferencias histoquímicas,

como, por ejemplo, su falta de reactividad con la plata amoniaca, lo que indica que sufren algunos cambios químicos durante su maduración. En los mielocitos tempranos de pollo los gránulos ya reaccionan con la plata amoniaca (Mac Rae y Powell, 1979) y nuestros resultados demuestran que los gránulos de los mielocitos tienen características estructurales semejantes a los maduros, aunque algunos todavía presentan un halo electrolúcido alrededor del material central denso. No obstante, en el metamielocito de Sturnus prácticamente todos los gránulos A han alcanzado la madurez, confirmando los resultados de Campbell (1967) y MacRae y Powell (1979). Por sus características, estos gránulos parecen representar una población semejante a los denominados gránulos azurófilos de los heterófilos de mamíferos (Broderoo y Daems, 1978) como ya propusiera Campbell (1967) para los heterófilos de pollo y paloma. Por otro lado, Campbell (1967) y MacRae y Powell (1979) han implicado al aparato de Golgi en la formación de los gránulos heterófilos de aves. Nuestros datos ultraestructurales no son capaces de demostrar tal relación, por otro lado posiblemente cierta, al no encontrar materiales de similar densidad electrónica a la mostrada por los gránulos en el interior de las vesículas golgianas.

La segunda población de gránulos heterófilos observada en Sturnus unicolor, con un contenido menos denso a los electrones que el de los gránulos A y un aspecto floculento o fibrilar, aparecen en los promielocitos tardíos, haciéndose más evidentes en los mielocitos, y se corresponden con los precursores de los gránulos B. Un patrón similar ha sido propuesto para los gránulos B del pollo, aunque en este caso hay mayores diferencias entre el tamaño de los gránulos maduros y el de los inmaduros. Tanto en pollo como en Sturnus los

gránulos B parecen relacionados con el retículo endoplásmico en el sentido de que su contenido parece similar al observado en algunas vesículas de retículo endoplásmico liso continuas con cisternas del retículo endoplásmico rugoso. La maduración de los gránulos B de Sturnus unicolor es lenta, como ya se había descrito en pollo (MacRae y Powell, 1979), apareciendo los primeros gránulos realmente maduros en los metamielocitos. Por el aspecto de su contenido, los gránulos B de los heterófilos de aves parecen corresponderse con los denominados gránulos secundarios o específicos de mamíferos (Broderoo y Daems, 1978).

La tercera población de gránulos, que hemos denominado C, no aparece hasta el estadio de metamielocito. Se trata de gránulos de pequeño tamaño, también identificados en los heterófilos maduros de pollo (Dhingra y cols., 1969; Daimon y Caxton-Martins, 1977), pero no anteriormente en células presentes en la médula ósea. También en reptiles se ha mencionado la existencia de un tercer gránulo en los heterófilos circulantes (Taylor y cols., 1963), aunque no ha sido observado en los de la médula ósea de Lacerta hispanica (Zapata y cols., 1981). Quizás su tardía aparición haya dificultado su identificación o, incluso, podría sufrir la maduración final en los heterófilos circulantes. Por otro lado, sus características citoquímicas y capacidades fisiológicas son desconocidas (Daimon y Caxton-Martins, 1977) y por el tamaño y aspecto mostrado en Sturnus parecen equivalentes a los gránulos terciarios descritos en los heterófilos de cobaya (Broderoo y Daems, 1978).

Los promielocitos eosinófilos tempranos observados en la médula ósea de Sturnus mostraban algunos gránulos esféricos, densos a los electrones, que parecen formarse en vesículas lisas asociadas al aparato de Golgi. Esta

asociación entre gránulos eosinófilos y actividad del Golgi ha sido también observada en el caso del pollo y el pato (Campbell, 1967; Maxwell, 1977) y la situación parece equivalente a la descrita en los mielocitos de ratón (Baiton y Farquhar, 1970).

En los promielocitos tardíos, a medida que aumenta el número y tamaño de los gránulos densos a los electrones, hacen su aparición algunos gránulos de menor densidad electrónica y contenido ligeramente floculento que, en los mielocitos eosinófilos, aumentan de densidad y se hacen más homogéneos, al mismo tiempo que aparecen los primeros gránulos semejantes a los de las células maduras. En los mielocitos es posible, congruentemente, observar una población de gránulos pequeños y densos, originados en el interior de vesículas golgianas, que todavía permanecen en los metamielocitos, aunque en estos han desaparecido ya los gránulos floculentos.

Por otra parte, al igual que ocurre en otras especies (Campbell, 1969; Hodges, 1974; MacRae y Powell, 1979), a medida que se produce la maduración de ambas líneas granulocíticas, hay una disminución de su tamaño celular y una progresiva condensación de la cromatina nuclear. En cuanto a la capacidad de división, tanto la incorporación de timidina tritiada en pollo (Glick y Rosse, 1976) como las imágenes ultraestructurales en Sturnus indican que los promielocitos y, sobre todo los mielocitos, son las etapas en las que se produce la amplificación de la población granulocítica.

Los trombocitos están presentes en todos los vertebrados no mamíferos y son considerados equivalentes funcionales de las plaquetas de mamíferos (Daimon y Uchida, 1976). La ultraestructura de los trombocitos maduros observados en los senos medulares de Sturnus

unicolor es similar, en términos generales, a la descrita en pollo por Daimon y Uchida (1976), aunque los primeros son ligeramente más pequeños. En las células de ambas especies se detecta un sistema de túbulos y vesículas electrolúcidas que constituyen un sistema canalicular superficial que Daimon y Uchida (1976) consideraron equivalente al existente en las plaquetas de mamíferos (Behnke, 1967). Por el contrario, en los trombocitos maduros de Sturnus no hemos observado un sistema tubular denso, aparentemente relacionado con el retículo endoplásmico rugoso y el espacio perinuclear, con actividad peroxidasa, descrito en las células de pollo (Daimon y Uchida, 1976) y que también existe en las plaquetas de mamíferos (Behnke, 1967).

Las vesículas claras con pequeñas masas de material electrodense en la periferia que hemos descrito en los trombocitos de Sturnus pueden representar una forma de almacenamiento de monoamidas como la serotonina. Depósitos semejantes han sido observados en pollo (Daimon y Uchida, 1982), paloma (Lewis, 1979) y pato (Wessemann y cols., 1979) y en culebras (Daimon y Mizuhira, 1980), pero no en rana (Daimon y cols., 1979a) ni en peces (Daimon y cols., 1979b), aunque en elasmobranquios existe una población de células trombocíticas que presentan vesículas con un contenido poco denso a los electrones que recuerda a cuerpos multivesiculares (Zapata y Carrato, 1980). En general se consideran equivalentes a los "cuerpos densos" de las plaquetas de mamíferos (Daimon y Uchida, 1982).

Finalmente, una banda marginal de microtúbulos es un hecho constante en los trombocitos maduros de todos los vertebrados que contribuye al mantenimiento de la forma elíptica de la célula (Behnke, 1970; Kenney y Linck, 1985; Daimon y cols., 1987).

La implicación de los trombocitos de aves en el proceso de coagulación de la sangre ha sido, generalmente, aceptada (Lucas y Jamroz, 1961; Hodges, 1974) pero, aunque durante la hemorragia colaboran en la formación de agregados, lo hacen en menor medida que las plaquetas (Stalsberg y Prydz, 1963) y también parecen participar poco en la iniciación del proceso (Archer, 1971).

Además de su papel en la coagulación, los trombocitos circulantes de aves tienen una importante capacidad fagocítica, hasta el punto de que algunos autores (Yorbrough y cols., 1970; Chang y Hamilton, 1978) han considerado el trombocito como la célula fagocítica circulante en esos vertebrados. También los trombocitos de anfibios y reptiles tienen capacidad fagocítica (Chang y Hamilton, 1978) y un fenómeno semejante ha sido descrito, ocasionalmente, en las plaquetas de mamíferos (Mustard y Packham, 1968). La presencia de vacuolas digestivas con material degradado en el citoplasma de los trombocitos de Sturnus unicolor apoya también esta condición fagocítica de los trombocitos de aves y otros vertebrados.

Mientras que el desarrollo de las plaquetas a partir de células gigantes (megacariocitos) en los espacios extravasculares de la médula ósea de mamíferos está bien establecido (Bloom y Fawcett, 1988), apenas hay datos acerca del origen de los trombocitos, tanto en aves como en otros vertebrados no mamíferos. En estos grupos no existen megacariocitos y los trombocitos surgen a partir de precursores mononucleados no gigantes (Lucas y Jamroz, 1961; Hodges, 1974; Daimon y Uchida, 1978; Daimon y cols., 1987) que, en el caso de aves se diferencian en los senos vasculares de la médula ósea (Lucas y Janroz, 1961). La naturaleza de este precursor, sin embargo, no

ha sido establecida definitivamente. Algunos autores incluyeron a los trombocitos dentro de la línea eritroide (Blount, 1939) mientras otros han postulado su estrecha relación o, incluso, su identidad con las células linfoides sobre la base de semejanzas estructurales y/o antigénicas (Janzarik y Morgenstern, 1979; Janzarik y cols., 1980; Janzarik, 1981). Los datos proporcionados por estos autores, sin embargo, más bien parecen debidos a reactividad cruzada que a verdaderas relaciones entre trombocitos y linfocitos, lo cual ha sido confirmado recientemente por la existencia de determinantes trombocíticos específicos no expresados en las células linfoides (Ries y cols., 1984) y la ausencia de reactividad de los trombocitos con el anticuerpo monoclonal B1, específico de células B (Domingo, 1982). A pesar de las dificultades para identificar sus componentes, hoy puede asegurarse que los trombocitos de aves constituyen una línea celular independiente de cualquier otra línea sanguínea.

En los vertebrados ectotérmicos también se considera que la trombocitopoiesis es un fenómeno intravascular (Jordan, 1938; Andrew, 1965; Zapata, 1980) separado de la granulopoiesis. Los estudios sobre trombopoiesis utilizando microscopía electrónica son prácticamente inexistentes, aunque Zapata (1980) en elasmobranchios ha descrito precursores de trombocitos que presentan algunas características ultraestructurales semejantes a las células tromboblásticas observadas en los senos de la médula ósea de Sturnus unicolor.

Mientras que en la médula ósea de mamíferos los macrófagos son elementos profusamente descritos, que han sido implicados en numerosas funciones, tanto en relación con la eritro- (Weis, 1980; Lichtman, 1981) y la granulopoiesis (Marshall y cols., 1987), como en la

producción de factores estimulantes de la hematopoyesis (Lichtman, 1981) y en la regulación del tráfico celular dentro y a través de las paredes de los senos vasculares (Tavassoli, 1977), los datos acerca de la estructura y función de macrófagos medulares de las aves son escasísimos (Glick y cols., 1964; Fujita y cols., 1982).

En la médula ósea de Sturnus unicolor aparecen macrófagos tanto en la luz de los senos como en los espacios extravasculares. Los primeros muestran intensa capacidad fagocítica, especialmente en relación con células eritroides. Puesto que la eritropoyesis es intravascular, es posible que estos macrófagos desempeñen un papel equivalente al del macrófago central de los islotes eritroblásticos de los mamíferos en cuanto a la eliminación de eritroblastos defectuosos, o bien podrían participar en la eliminación de eritrocitos circulantes viejos (Hudson y Shortland, 1982). Además, en mamíferos, los macrófagos de los islotes eritroblásticos captan los núcleos de eritrocitos maduros, interviniendo en la recuperación de Fe para los eritroblastos (Hudson y Shortland, 1982), proceso que evidentemente no se puede dar en aves aunque, como se discutirá después, es posible que algunos macrófagos de la médula ósea de Sturnus intervengan de alguna manera en la recuperación del Fe. Obviamente, ambas funciones no son excluyentes. Por otro lado, podría especularse que, al igual que en mamíferos (Hudson y Shortland, 1982), los macrófagos de la médula ósea de aves, tanto intra como extravasculares, podrían secretar factores reguladores de la eritro y la granulopoyesis. Si bien no parece necesario el contacto célula a célula entre macrófagos y células hematopoyéticas en desarrollo para que los primeros ejerzan este supuesto control, resultan notables los numerosos contactos observados a nivel superficial entre los macrófagos extravasculares de Sturnus y linfocitos y

granulocitos en desarrollo. Por el contrario, tales contactos no se han observado entre macrófagos intravasculares y células eritroides.

La presencia de macrófagos con inclusiones cristalinas es frecuente en la médula ósea de mamíferos. El origen, eritroide o granulocítico, de tales inclusiones no ha sido claramente dilucidado aunque, frecuentemente están asociadas con gránulos de ferritina o masas densas de hemosiderina (Hertzberg y Orlic, 1980; Hudson y Shortland, 1982; Marshall y cols., 1987). El hecho de que en la médula ósea de Sturnus unicolor estas estructuras solo aparezcan en los macrófagos extravasculares parece apoyar la última posibilidad, aunque la observación, en la médula ósea de otras aves, de la migración de macrófagos que capturan experimentalmente hierro desde los senos a los espacios extravasculares (Fujita y cols., 1982) no permite descartar totalmente la primera. De esta forma, si el contenido de estos macrófagos es semejante al de los mamíferos, podría llevarse a cabo algún tipo de recuperación de Fe.

Mientras que el origen de los macrófagos está claramente establecido en mamíferos (Van Furth y cols., 1972), no se tienen datos acerca de su origen en las aves. Si bien nuestros resultados, como los de otros autores (Glick y Rosse, 1976; Fujita y cols., 1982) demuestran la presencia de monocitos en la médula ósea de aves, unas veces en los senos vasculares y otras en los cordones celulares, no hay evidencias directas de su participación en la maduración de los macrófagos, ni tan siquiera confirmación de que se trate de células medulares y no de monocitos circulantes en paso por la médula ósea.

Las células linfoides son un componente constante de la médula ósea, tanto de mamíferos (Osmond y Batten, 1984) como de las aves (Hodges, 1974; Glick y Rosse, 1981) y vertebrados ectotermos (Zapata y cols., 1981; Campbell, 1972). En los primeros está claramente establecida su actividad linfopoyética (Osmond, 1975; Osmond y Batten, 1984) produciendo, principalmente, linfocitos B que, posteriormente, son exportados a los órganos linfoides periféricos (Osmond y Batten, 1984). Aunque las células linfoides en la médula ósea de mamíferos aparecen distribuidas por todo el parénquima medular, frecuentemente se agrupan en las zonas periarteriolas, predominando entonces los linfocitos medianos y grandes (Weiss y Chen, 1975). Por el contrario, los linfocitos pequeños aparecen, predominantemente en los senos, en donde migran como células recién formadas (Osmond y Batten, 1984).

La distribución del tejido linfoide observado en la médula ósea de Sturnus unicolor es bastante semejante y, además, coincide con la descrita en pollo por Hodges (1974). La presencia de linfocitos grandes y linfoblastos en las zonas periarteriolas, ya observada en otras aves (Campbell, 1967; Hodges, 1974) sugiere la existencia de una activa linfopoyesis en la médula ósea de aves. Por su parte, la acumulación de linfocitos pequeños en algunos senos, cerca de los cuales aparecen acumulaciones extravasculares, podría suponer una migración semejante a la descrita en mamíferos, aunque tal posibilidad no está documentada.

En relación con las células linfoides presentes en la médula ósea de aves, los datos, referidos exclusivamente a pollo son muy escasos y, naturalmente, nuestro estudio en Sturnus, exclusivamente morfológico, no permite apuntar nuevas evidencias. Se ha señalado que

tanto células de la bolsa como linfocitos T migran a la médula ósea (Brand y cols., 1983) pero otros autores han postulado una producción local de linfocitos que no expresaban marcadores típicos de células T ni de B (Fleischer, 1981; Glick y Rosse, 1981) y que podrían jugar un papel importante en la exportación de linfocitos B a otros órganos linfoides periféricos después de la degeneración de la bolsa de Fabricio (Glick y Rosse, 1981) o ser fuente de células T funcionalmente activas (Sato, 1977). Datos más recientes utilizando anticuerpos monoclonales específicos han demostrado que, en cualquier caso, el número de linfocitos B (Boyd y Ward, 1984; Jeurissen y cols., 1988 a) y T maduros (Vainio y cols., 1987) presentes en la médula ósea es muy limitada.

Por otra parte, la presencia de células plasmáticas, también observada en pollo y en vertebrados inferiores (Hodges, 1974; Curtis y cols., 1979; Zapata y cols., 1981), en distintos grados de maduración, parece sugerir una capacidad plasmacitopoyética y una capacidad inmunológica humoral como la descrita en pollo (Lawrence y cols., 1981).

Junto con las células linfoides y plasmáticas que, de forma más o menos difusa, aparecen en la médula ósea de aves se observan numerosos acúmulos linfoides, que presentan algunas semejanzas ultraestructurales con los centros germinales de los órganos linfoides periféricos. En pollos normales son un hecho habitual (Jordan, 1935, 1936; Taliaferro y Taliaferro, 1955; Campbell, 1967), aunque algunos autores los han considerado focos linfoides ectópicos (Lucas y Janroz, 1961). En la médula ósea humana también se han descrito acúmulos linfoides con centros germinales en situaciones normales, aunque su presencia es más frecuente en ciertas patologías linfocitarias (Raylin y cols., 1974).

Sin embargo, a pesar de la constante presencia de estos nódulos linfáticos en la médula ósea de las aves, hasta nuestro conocimiento, nuestros resultados en Sturnus unicolor constituyen la primera descripción detallada de su ultraestructura y, de acuerdo con ellos, se puede afirmar con más precisión su carácter de centros germinales, aunque Fujita y cols. (1982) distinguen entre nódulos linfoides y centros germinales en la médula ósea de pollo. En este sentido, es preciso resaltar que presentan numerosas semejanzas estructurales con los nódulos observados en el bazo y en las tonsilas cecales de Sturnus unicolor que, como se discutirá en su momento, son verdaderos centros germinales. Es de destacar la presencia de una vaina de células reticulares, la ausencia de vasos sanguíneos en su interior y la existencia de macrófagos semejantes a los macrófagos de cuerpos tingibles, característicos de los centros germinales de mamíferos (Nieuwenhuis y Opstelten, 1984). Además hemos descrito la presencia de células que, ultraestructuralmente, pueden considerarse semejantes a las células foliculares dendríticas, como las existentes en los centros germinales de los mamíferos (Nieuwenhuis y Opstelten, 1984) que también han sido descritas en los centros germinales del bazo de pollo (Eikelembon y cols., 1983). La presencia de células B en los nódulos de la médula ósea de pollo ha sido demostrada utilizando anticuerpos monoclonales específicos (Jeurissen y cols., 1988 a). Sin embargo, Sugimura y Hashimoto (1980) no encontraron modificaciones en estos nódulos linfoides de la médula ósea en pollos bursectomizados o tratados con ciclofosfamida, en los que, sin embargo desaparecen los centros germinales y todas las áreas bursa-dependientes del bazo. Por otro lado, en Sturnus unicolor no hemos podido observar células morfológicamente similares a las que en bazo han sido implicadas en la captación y el transporte de antígenos (White y cols., 1970; Eikelenboom

y cols., 1983), aunque quizás macrófagos podrían encargarse de este proceso, como han sugerido Fujita y cols. (1982), quienes observaron que en la médula ósea de pollo, macrófagos cargados de carbón o hierro migraban desde los senos vasculares a la periferia de estos nódulos linfoides, donde se acumulaban. La utilización de anticuerpos monoclonales específicos contra numerosos marcadores de células T, células B y macrófagos disponibles en la actualidad en el caso de pollo, permitiría realizar un mejor análisis de estas estructuras que clarificara definitivamente su origen y posible significado funcional.

Consecuentemente se puede considerar que la estructura general de la médula ósea de Sturnus unicolor es bastante similar a la descrita en pollo y en mamíferos, confirmándose la existencia de verdaderos senos limitados por células endoteliales semejantes a las existentes en el pollo y mamíferos. Es de resaltar que nuestras observaciones apoyan un proceso transcelular de migración de células a través de las paredes de los senos, tal como se ha propuesto en pollo y algunos mamíferos y la participación, junto con macrófagos, de las células limitantes en la eliminación de materiales circulantes.

La organización de los cordones extravasculares, con un estroma formado por células adventicias y células reticulares, también es similar al que ocurre en la médula ósea de otras aves y otros vertebrados. Además, las numerosas relaciones observadas entre estas células y las células sanguíneas que se desarrollan en los cordones permite suponer una intervención importante de las células del estroma en la regulación de la hematopoiesis, como se ha propuesto en embrión de pollo y mamíferos.

Como en el caso de otras aves, en la médula ósea de Sturnus unicolor existen dos compartimentos hematopoiéticos distintos, los senos, donde se produce eritropoiesis y trombopoiesis y los cordones, donde ocurre la granulopoiesis y la linfopoiesis.

El proceso de eritropoiesis que tiene lugar en los senos es semejante al descrito en pollo y paloma, siendo de resaltar la posible actuación de las células endoteliales en este proceso, algo ya sugerido en embrión de pollo, y de algunos macrófagos.

Es importante resaltar la observación de eritropoiesis extravascular en algunos momentos del ciclo anual de Sturnus unicolor, que podría estar relacionada con la demanda extra de sangre que también produce cambios importantes en el timo.

Los granulocitos heterófilos y los eosinófilos muestran características similares a los del pollo y otras aves y su desarrollo presenta, en general, la misma secuencia, aunque es de destacar la observación de los gránulos c en metamielocitos heterófilos, que hasta el momento solo se habían descrito en heterófilos circulantes de aves. Por otra parte, no hemos observado en la médula ósea de Sturnus ningún granulocito equivalente al basófilo de mamíferos, descritos en número muy bajo en sangre de pollo y pato y en algunos anfibios y reptiles.

La presencia de macrófagos, tanto en los senos como en los cordones, coincide con su presencia en la médula ósea de pollo y de mamíferos y, además de su participación en la eliminación de materiales circulantes, parecen intervenir en el control de la actividad hematopoiética y en la recuperación del hierro durante la eritropoiesis, como ocurre en mamíferos.

La linfopoiesis no muestra diferencias con respecto a la descrita en la médula ósea de mamíferos y en pollo y, como en esta última especie, los linfocitos tienden a acumularse en áreas periarteriales. La médula ósea de Sturnus contiene también células plasmáticas y acúmulos linfoides estructuralmente semejantes a los centros germinales, apoyando la idea de que, como en mamíferos, la médula ósea de las aves actúa también como un órgano linfoide secundario.

II. TIMO

La localización anatómica del timo de Sturnus unicolor coincide, en términos generales, con la descrita en otras especies de aves (Frazier, 1973; Rose, 1979; Kendall, 1980). Está formado por 6-8 lóbulos pares encapsulados, distribuidos a ambos lados de la tráquea que, como en las especies previamente estudiadas, muestran una clara delimitación cortico-medular.

La presencia de una cápsula conectiva, constituida fundamentalmente por fibrocitos y fibroblastos incluidos en una masa de fibras colágenas y reticulares, que penetran en septos en los lóbulos tímicos, dividiéndolos en lobulillos, es un hecho descrito en todas las aves estudiadas (Rose, 1979) y, en general, en el timo de todos los vertebrados (Zapata y Cooper, 1990), aunque la condición podría ser diferente en peces teleósteos (Tatner y Manning, 1982; Castillo y cols., 1991).

El tejido conectivo de la cápsula tímica de Sturnus unicolor se mantiene separado de los linfocitos del parénquima por la presencia de una capa de células epiteliales que, con sus prolongaciones unidas por desmosomas, forman una capa entre los elementos linfoides y los conectivos. Entre ambos elementos aparece una membrana basal aparentemente continua. Esta estructura y otras semejantes que rodean los vasos sanguíneos fueron consideradas en mamíferos como la representación estructural de una barrera hematotímica que protege los timocitos corticales de la posible llegada de antígenos periféricos (Raviola y Karnovsky, 1972; Duijvestijn y Hoefsmit, 1981). En varias especies de aves Kendall y Frazier (1979) han descrito una estructura similar con una capa casi completa de células epiteliales subcapsulares y subtrabeculares. No obstante, recientemente García Herradón (1987) observó la presencia de interrupciones en la membrana basal del timo del pollo, al menos durante algún momento del desarrollo embrionario. De acuerdo con nuestros resultados, también las células epiteliales que forman la barrera subcapsular en el timo de Sturnus unicolor presentan

discontinuidades y las imágenes permiten suponer que podría representar una vía de migración de células linfoides (ver fig. 62). El hecho de que en la zona subcapsular aparezcan células blásticas, como ya se había descrito en otras aves (Kendall y Frazier, 1979), podría sugerir que llegan allí a través de la cápsula como ya propusiera Saint-Marie (1973) para el timo adulto de mamíferos. No obstante, la mayoría de los estudios en mamíferos apuntan que la llegada de precursores linfoides al timo se realiza a través de los vasos sanguíneos del borde cortico-medular (Boyd y Hugo, 1991).

Es importante, por otro lado, esta evidencia estructural de discontinuidades en la cápsula tímica de Sturnus unicolor y otras aves porque recientemente varios autores han apuntado la existencia de una ruta transcapsular para la llegada de antígenos al timo. Previamente ya se había puesto de manifiesto la posibilidad de que distintos productos, como por ejemplo BSA (Saint-Marie, 1963), timidina marcada (Weissman, 1973) o fluoresceína (Kyewski y Kaplan, 1982) alcanzasen la corteza tímica a través de la cápsula conectiva y Stet y cols. (1987) demostraron que anticuerpos monoclonales inyectados intraperitonealmente entraban en la corteza tímica a través, igualmente, de la cápsula por extravasación desde los linfáticos de los tejidos mediastinales. Recientemente, Martín Moreno (1992) obtuvo similares resultados inyectando intravenosamente los mismos anticuerpos monoclonales que estos autores. La conclusión global de estos resultados es que el parénquima tímico es accesible a pequeñas partículas que atraviesan la cápsula con el flujo del líquido intersticial de manera que esta barrera transcapsular parece menos eficaz que la vascular (Eggli y cols., 1986; Nieuwenhuis y cols., 1988). No obstante, otros resultados no son tan claros y ponen en duda la existencia de tal barrera transcapsular (Hoffman-Fezer y cols., 1989). Realmente muchos parámetros pueden afectar la llegada de moléculas al timo y, concretamente en este tipo de experimentos son muy importantes la ruta de inyección seguida y el tipo de anticuerpo utilizado, dado que unos son catabolizados por el huesped mucho antes que otros y algunos pueden alterar los endotelios vasculares.

La vascularización del timo en Sturnus unicolor proviene de la arteria carótida, cuyas ramificaciones penetran en los lóbulos tímicos, alcanzando el parénquima a través de las trabéculas. Los vasos se hacen cada vez más delgados hasta formar capilares que se distribuyen por la corteza y, en especial, por el borde córtico-medular (Esquema, 3). No hay estudios detallados sobre el patrón de vascularización del timo de aves, salvo en el caso del pollo (Hodges, 1974) donde ciertos rasgos parecen coincidir con la condición descrita en mamíferos. En éstos, las arterias penetran en el órgano a través de las trabéculas (Sainte-Marie, 1974), alcanzando la médula, donde existen arteriolas y algunos capilares (Smith y cols., 1952), mientras que a la corteza llegan principalmente capilares (Smith y cols., 1952; Raviola y Karnowsky, 1972) que se considera proceden de las arteriolas medulares (Smith y cols., 1952), descritas en algunos casos como "venulas de endotelio alto". Aunque se han encontrado algunos capilares que surgen de las arteriolas trabeculares o capsulares (Olson y Poste, 1973). Los capilares corticales retornan a la médula para formar arteriolas, formando un arco en la periferia de la corteza (Smith y cols., 1952), aunque, en algunas especies como en cobaya, los capilares corticales pueden drenar también en las venas capsulares (Olson y Poste, 1973). A pesar de que nuestras observaciones no permiten asegurar la existencia de una organización "en arcada", en ningún caso se ha encontrado continuidad entre los capilares corticales y las arteriolas trabeculares o capsulares, lo que sugiere que la organización debe ser muy parecida, sino igual, a la descrita para el timo de la mayoría de los mamíferos.

En el parénquima de cada uno de los lóbulos tímicos de Sturnus unicolor se puede diferenciar una corteza y una médula separadas por una zona córtico-medular con características semejantes a las descritas en el timo de otras aves (Hodges, 1974; Kendall, 1980) y, en general, de la mayoría de los vertebrados, con la excepción de los peces teleósteos (Zapata y Cooper, 1991). El parénquima de los lóbulos está constituido por un estroma de elementos epiteliales de soporte, en cuyos huecos se localizan linfocitos y otros elementos

celulares libres.

Tradicionalmente se había utilizado el nombre de células epitelio-reticulares para denominar al conjunto de células fijas que forman el estroma tímico. Sin embargo, considerando que el término reticular introduce una restricción al no considerar ciertas células epiteliales del estroma medular cuya contribución al soporte mecánico del órgano no es clara, hemos optado por el término más general de "células epiteliales" ya asumido por otros autores (Kendall, 1980; van de Wijngaert y cols., 1984; Nabarra y Andrianarison, 1987; Barrutia y cols., 1989).

Se han realizado numerosos estudios ultraestructurales de las células epiteliales tímicas, en especial en mamíferos (ver revisiones por: Olah y cols., 1975; van de Wijngaert y cols., 1984; Nabarra y Andrianarison, 1987; Kendall, 1988), pero también en aves (Frazier, 1973; Hoffman-Fezer, 1973; Kendall y Frazier, 1979; Sugimoto y cols., 1977b) y en vertebrados inferiores (Kapa y cols., 1968; Bockman, 1970; Curtis y cols., 1972, 1979; Gorgollon, 1983; Bigaj y Plytycz, 1984; Barrutia y cols., 1989; Zapata y Cooper, 1990; Castillo y cols., 1991), lo que más que clarificar su origen y significado ha dado lugar a una confusa nomenclatura que hace difícil correlacionar, salvo en algunos casos, las células observadas en una especie con las descritas en otras.

En general, la heterogeneidad demostrada a nivel ultraestructural por todos estos estudios ha sido corroborada en mamíferos mediante la definición de distintas subpoblaciones dentro del componente epitelial tímico, utilizando anticuerpos monoclonales que reconocen epitopos específicos (Haynes y cols., 1984; van Vliet y cols., 1984; de Maagd y cols., 1985; Kampinja y cols., 1987; Colic y cols., 1988; Farr y cols., 1991), lectinas (Farr y cols. 1985), antisueros que reconocen citokeratinas de distinto peso molecular (Nicolas y cols., 1985, 1986; Savino y Dardenne, 1988; Farr y Braddy, 1989; Colic y cols., 1989) o mediante la localización de distintas hormonas tímicas en diferentes poblaciones epiteliales

(Schuurman y cols., 1985). También en pollo la utilización de anticuerpos monoclonales específicos ha permitido caracterizar la heterogeneidad del componente epitelial tímico (Boyd y cols., 1987). Sin embargo, estos trabajos no han resuelto las relaciones filogenéticas y ontogenéticas que ligan estas distintas subpoblaciones epiteliales entre si, en parte porque células conocidas por tener distinto origen embriológico se tiñen con los mismos reactivos, reactivos que, por otra parte, en la mayoría de los casos se desconoce que molécula(s) reconoce específicamente (Haynes, 1990).

También las células epiteliales del timo de Sturnus unicolor presentan una gran heterogeneidad pudiendose establecer hasta cinco tipos diferentes de células epiteliales teniendo en cuenta sus características ultraestructurales y la posición que ocupan en el órgano (ver tabla 1).

En los escasas descripciones ultraestructurales de las células epiteliales del timo de aves solo se ha considerado una población de células corticales, tradicionalmente denominadas células epitelio-reticulares oscuras (Frazier, 1973; Kendall y Frazier, 1979; Kendall, 1980), sin embargo, Boyd y cols. (1987), utilizando anticuerpos monoclonales específicos para distintos componentes no linfoides del timo de pollo, encuentra diferencias importantes entre las células epiteliales subcapsulares y subtrabeculares y el resto de las células epiteliales de la corteza, identificando también una población específica en la corteza externa. Además, otro anticuerpo monoclonal reacciona con las células epiteliales de la región subcapsular, medular y cortico-medular. A pesar de ésto, encuentra claras diferencias antigénicas entre la corteza y la médula, identificando posibles células indiferenciadas y otras células aisladas o en grupos, algunas de ellas de posible naturaleza secretora.

En mamíferos la situación no es muy diferente. En general, todos los autores distinguen dos poblaciones de células epiteliales tímicas, una en la corteza y otra en la médula (van Haelst, 1975;

van de Wijngaert y cols., 1984; Brelinska y cols., 1985; Nabarra y Andranarison, 1987; Vicente y Zapata, 1991), aunque algunos consideran una subpoblación cortical constituida por las células epiteliales subcapsulares (van de Wijngaert y cols., 1984; Kendall y cols., 1985; Nabarra y Andrianarison, 1987; Vicente y Zapata, 1991) que otros consideran semejantes a las restantes corticales (van Haelst, 19867; Brelinska y cols., 1985). El empleo de anticuerpos monoclonales ha puesto de manifiesto también la heterogeneidad de las células epiteliales tímicas, tanto en caso humano (Haynes y cols., 1984; Mac Farland y cols., 1984; Rouse y cols., 1988; Izon y Boyd, 1990) como en ratón (van Vliet y cols., 1984; Rouse y cols., 1988) y rata (Kampinga y cols., 1987; Colic y cols., 1988, 1989; Vicente y Zapata, 1991), pudiéndose distinguir al menos tres compartimentos epiteliales diferentes, uno constituido por células subcapsulares y medulares, otro constituido por células epiteliales del estroma cortical y un tercero constituido por las células epiteliales medulares asociadas a los corpúsculos de Hassall. En vertebrados inferiores la mayoría de los estudios realizados también diferencian entre células corticales y células medulares, generalmente utilizando la nomenclatura de "claras" u "oscuras", de acuerdo con sus características ultraestructurales, sin apenas referencia a otras formas de heterogeneidad (Kapa y cols., 1968; Bockman, 1970; Curtis y cols., 1972, 1979; Gorgollon, 1983; Bigaj y Plytycz, 1984; Barrutia y cols., 1989; Zapata y Cooper, 1990) aunque en trucha se han identificado hasta seis tipos de células epiteliales tímicas utilizando análisis histoenzimático (Castillo y cols., 1991).

De acuerdo con todos estos datos, las células epiteliales que denominamos de tipo 1, que ocupan posiciones subcapsulares y perivasculares, presentan suficientes características ultraestructurales diferentes al resto de las células epiteliales de la corteza, lo que permite considerarlas, al menos, como una subpoblación diferente, equivalente a la población subcapsular identificada por Boyd y cols. (1987) y con las células epiteliales subcapsulares descritas en el timo de mamíferos (van de Wijngaert y

cols., 1984; Kendall y cols., 1985; Nabarra y Andrianarison, 1987; Vicente y Zapata, 1991).

En el resto de la corteza del timo de *Sturnus unicolor*, hemos diferenciado dos subpoblaciones de células epiteliales, que hemos denominado tipo 2 y tipo 3, y que presentan algunas características ultraestructurales diferentes. Como ya se ha mencionado, generalmente se considera a las células epiteliales corticales como una sola población, tanto en aves (Frazier, 1973; Kendall y Frazier, 1979; Kendall, 1980) como en mamíferos (Nabarra y Andrianarison, 1987) aunque en el timo humano se han diferenciado ultraestructuralmente dos tipos (van de Wijngaert y cols., 1984; Kendall y cols., 1985), con diferentes actividades, un tipo relacionado con la secreción de factores tímicos y otro que podría representar, in situ, las denominadas "células nurse" de los estudios in vitro. También en el timo de pollo se han establecido algunas diferencias entre el estroma epitelial de la corteza externa y el de la profunda, con el empleo de anticuerpos monoclonales (Boyd y cols., 1987). Estos resultados, sin embargo, son poco repetitivos y necesitan información y, como antes mencionabamos, un mejor conocimiento de la naturaleza molecular de los productos reconocidos por estos anticuerpos. Aunque nuestros datos meramente estructurales no pueden ser concluyentes en este sentido, la presencia de numerosas vesículas con material electrodensito en las células epiteliales de tipo 2, sugiere que podrían tener también cierta actividad secretora.

En relación con las células epiteliales de tipo 3, el concepto de "células nurse" fue establecido por Wekerle y cols. (1980) para designar a un tipo de células epiteliales tímicas que formaban complejos linfoepiteliales in vitro a partir de suspensiones celulares. Estos complejos están constituidos por una célula epitelial que engloba con sus prolongaciones citoplásmicas numerosos linfocitos. Posiblemente actúan proporcionando un microambiente para la diferenciación de las células T y se han propuesto algunas células epiteliales cuyas numerosas prolongaciones rodean

linfocitos como representantes in situ de estas células en ratón (Nabarra y Andrianarison, 1987) y en hombre (van de Wijngaert y cols., 1984). También en pollo se ha descrito su presencia (Boyd y cols., 1984), aunque no se han identificado ultraestructuralmente. En este sentido, y puesto que las células epiteliales de la corteza tímica de Sturnus unicolor que presentan mayor cantidad de prolongaciones entre los linfocitos son las de tipo 3, podrían representar "células nurse" in situ, aunque la cantidad de linfocitos con que estas células se relacionan parece menor que en mamíferos.

No obstante, a pesar de las diferencias comentadas, es posible que estos dos tipos celulares representen distintos estadios de diferenciación o de actividad fisiológica de un mismo tipo celular, de manera similar a lo que se ha propuesto en timo humano (van de Wijngaert y cols., 1984). En este sentido, las células que hemos denominado tipo 4, presentes en la corteza profunda y el borde cortico-medular, es posible que solo constituyan un tipo más diferenciado de las células epiteliales de la corteza de tipo 2 y 3.

En la médula del timo de pollo se han descrito células epiteliales con citoplasma electroclaro y sin apenas prolongaciones, denominadas tradicionalmente células "claras", además de algunas células indiferenciadas que se han considerado como precursores epiteliales, y las células epiteliales asociadas a los quistes y a los corpúsculos de Hassall (Frazier, 1973; Kendall y Frazier, 1979; Kendall, 1980). En mamíferos la situación es bastante similar. Así, en el timo humano (van de Wijngaert y cols., 1984; Kendall y cols., 1985) se han descrito dos tipos de células epiteliales en la médula tímica, aunque el segundo de ellos podría representar un estadio más tardío de un mismo tipo celular. En la médula del timo de ratón Nabarra y Andrianarison (1987) observan dos tipos de células medulares, unas muy vacuolizadas y otras relacionadas con quistes unicelulares. En rata (Brelinska y cols., 1985) se han descrito también dos poblaciones medulares, con diferente localización.

Indudablemente, las células epiteliales de la médula del timo de Sturnus unicolor consideradas como tipo 5 corresponden a las células "claras" tradicionales, mientras que algunas células de este tipo que muestran un aspecto menos diferenciado pueden corresponder a las células indiferenciadas aunque, de acuerdo con nuestras observaciones, no se pueden considerar como un tipo diferente.

La presencia de quistes epiteliales es un hecho constante en la médula tímica de todos los vertebrados (Zapata y Cooper, 1990) y en el timo de aves se han descrito quistes tanto unicelulares como pluricelulares (Häkanson y cols., 1974; Isler, 1976; Kendall y Frazier, 1979) que en general presentan una estructura semejante a la observada en el timo de Sturnus unicolor.

Los quistes unicelulares aparecen como cavidades intracitoplásmicas desarrolladas en las células epiteliales de tipo 5 que, con frecuencia, presentan microvellosidades. Se puede observar un aumento progresivo del tamaño de estas cavidades y la luz puede aparecer vacía o cargada de materiales más o menos degradados. Representan el tipo 3 descrito por Isler (1976) en el timo de pollo y constituyen un tipo de quiste muy frecuente en el timo de mamíferos (Mandel, 1968). Aunque su función no está claramente establecida, algunos autores les han asignado un papel en la producción de factores tímicos (Trainin, 1974) mientras otros señalaron que sus cavidades representaban centros de almacenamiento (Nabarra y Andrianarison, 1987). Recientemente se ha observado en Xenopus laevis la secreción de un carbohidrato y su almacenamiento en la luz de quistes de este tipo (Clothier y Balls, 1985). Teniendo en cuenta el material que presentan en sus cavidades, no podemos asignar a los quistes unicelulares del timo de Sturnus unicolor ninguna de las funciones antes comentadas. Por el contrario, la presencia de restos celulares degenerados sugiere que podrían estar implicados en la eliminación de células, aunque los mecanismos y el significado de este proceso nos son desconocidos.

Los quistes pluricelulares aparecen en la médula tímica de

Sturnus unicolor como grandes cavidades delimitadas por distintos tipos de células epiteliales, generalmente electrodensas, algunas con numerosos haces de tonofilamentos, que establecen estrechos contactos entre sí. En muchos casos estas células presentan cortas microvellosidades y/o abundantes cilios. Estas células aparecen con frecuencia rodeadas de otras células epiteliales, posiblemente de tipo 5, entre las que pueden observarse algunas células linfoides. Las cavidades de estos quistes están parcialmente ocupadas por un material electrodense muy disperso o por una masa más heterogénea que incluye restos celulares.

Estas estructuras se corresponden con los quistes de tipo 1 descritos por Isler (1976) en el pollo, aunque en ellos, este autor, coincidiendo con Frazier (1973) y García Herradón (1987), no ha observado la presencia de cilios, lo que, sin embargo, ha sido descrito en otras especies de aves (Kendall y Frazier, 1979). También aparecen quistes ciliados en el timo de mamíferos (Cordier, 1974) y de reptiles (Zapata, 1973)

Una característica común en los quistes pluricelulares de todos los vertebrados estudiados, incluido el pollo, es la presencia de células mucosas formando parte de su pared, así como células granulares de posible naturaleza secretora (Cordier, 1974; Frazier, 1973; Curtis y cols. 1979; Zapata, 1973; Zapata y Cooper, 1990) por lo que algunos autores han considerado que podrían estar relacionados, al menos en parte, con la secreción de productos, entre ellos hormonas tímicas. Sin embargo, en los quistes pluricelulares de Sturnus unicolor no aparecen células de este tipo, aunque sí hay células granulares libres en el parénquima tímico.

No obstante, otros autores han cuestionado esta relación entre hormonas tímicas y quistes en base a la presencia de quistes en ratones nude y atímicos viejos, en los que se sabe que la producción de hormonas es escasa (Nabarra y Andrianarison, 1987). Algunos autores han sugerido al respecto que los quistes tímicos son restos de los túbulos endodérmicos, a partir de los cuales se desarrolla el

timo durante la embriogénesis (Shier, 1963; Kendall, 1988). No obstante, numerosas evidencias estructurales, incluyendo nuestros propios resultados, demuestran, tanto en aves como en mamíferos (Sainte-Marie y Peng, 1971; Nabarra y Andrianarison, 1987) restos celulares en la luz de los quistes, aunque en número tan pequeño que su importancia funcional como fuente de eliminación de timocitos resulta difícil de asegurar.

En este sentido, Khosla y Ovalle (1986) basándose precisamente en la presencia de timocitos en la luz de los quistes y en la estrecha relación que guardan a veces sus paredes con vasos sanguíneos, han especulado que las cavidades císticas del timo de ratón jugarían un importante papel en el transporte de linfocitos y secreciones hasta la circulación sanguínea. En el caso de Sturnus unicolor, aunque hemos podido apreciar vasos sanguíneos cerca de los quistes, no parece que establezcan conexiones entre si y, en cualquier caso, la propuesta de Khosla y Ovalle (1986) resulta excesivamente especulativa.

Otra estructura característica de la médula tímica de los mamíferos (Mandel 1968; Chapman y Allen, 1971; Olah y col., 1975) y de las aves (Bacchus y Kendall, 1975; Kendall y Frazier, 1979) son los denominados corpúsculos de Hassall. Estas estructuras aparecen restringidas a estos dos grupos de vertebrados, ya que en vertebrados inferiores su ausencia ha sido repetidamente establecida (Zapata y Cooper, 1990), a pesar de que trabajos clásicos realizados a microscopía óptica insistían en su existencia.

En la médula tímica de Sturnus unicolor, los corpúsculos de Hassall aparecen como estructuras epiteliales que van desde simplemente células epiteliales, fuertemente queratinizadas, hasta grandes acúmulos de células epiteliales, siempre mostrando un alto grado de queratinización, que frecuentemente están, parcial o totalmente rodeados con células con microvellosidades o cilios como los que se observan en la luz de los quistes. En general, esta organización histológica coincide con la descrita para los

corpúsculos de Hassall del timo de otras aves (Bacchus y Kendall, 1975; Kendall y Frazier, 1979) y mamíferos (Mandel, 1968; Chapman y Allen, 1971; Olah y cols., 1975). A veces, los grandes corpúsculos eran el resultado de la fusión de varios más pequeños, a los que, frecuentemente, se asocian quistes. Es difícil asegurar si esta asociación, que también se ha descrito en mamíferos (Kohnen y Weiss, 1964; Chapman y Allen, 1971) es una mera coincidencia topológica o implica una cierta relación de origen y/o función entre ambas estructuras. Otros autores, tanto en aves (Frazier, 1973) como en mamíferos (Dung, 1973), han propuesto que los corpúsculos de Hassall se originan realmente a partir de grandes quistes queratinizados, idea que nuestros resultados en Sturnus unicolor también avalan en cierta manera. El significado funcional de los corpúsculos de Hassall, a pesar de las numerosas hipótesis planteadas, permanece oscuro, al igual que el de los quistes epiteliales. Aunque ambos han sido propuestos como sitios de lisis de timocitos, aportándose incluso su papel en la eliminación de clonos autoreactivos (Blau, 1967; van Gaudecker y cols., 1974). El bajo número de células muertas observadas dentro de estas estructuras, tanto en Sturnus unicolor como en el timo de la mayoría de las especies estudiadas, hace difícil la viabilidad de esta hipótesis. En nuestra opinión, más bien parecen estructuras residuales finales, con poca o nula actividad metabólica, aunque en ratón se ha descrito su capacidad clástica (Kotani y cols., 1981) y en el timo del equidna, Tectoglossus aculeatus, Diener y Ealen (1965) demostraron que los corpúsculos de Hassall captaban selectivamente antígenos flagelares marcados con I radiactivo, 24 horas después de su inyección aunque otros datos sugieren que el proceso podría ser inespecífico. Otra idea, muy defendida tiempo atrás, aunque se basa exclusivamente en la semejanza estructural de los corpúsculos con la epidermis, especialmente en mamíferos (Mandel, 1968) y la reactividad cruzada de ambas estructuras con ciertos anticuerpos (Viac y cols., 1980), es que están implicados en los procesos de reconocimiento intratímico de autoantígenos de origen epitelial o ectodérmico (Beletskaya y Gnesditskaya, 1980; Viac y cols., 1980). Realmente tanto la funcionalidad de los

corpúsculos de Hassall como la de los quistes epiteliales y sus mutuas relaciones, si es que las hay, continúan siendo un misterio.

Las células granulares, no asociadas a las paredes de los quistes medulares, que aparecen, en escaso número, libres en el parénquima tímico de Sturnus unicolor, podrían tener naturaleza endocrina a tenor de la morfología de sus gránulos, aunque no se ha determinado cual podría ser su contenido. Atendiendo a la morfología celular en general y a la población granular citoplásmica, se distinguieron tres tipos celulares, si bien dos de ellos mostraban suficientes semejanzas entre si como para suponer que se trataba de dos estadios funcionales del mismo tipo celular. Estos dos tipos celulares, que aparecían en la corteza tímica asociados a células epiteliales de tipo 3, contenían gránulos redondeados con un contenido central de densidad electrónica variable y un halo periférico electrolúcido, que algunas imágenes sugieren podrían liberar al parénquima tímico. Se han descrito células estructuralmente semejantes en el timo de pollo (Håkanson y cols., 1974; Sundler y cols., 1978; Kendall y Frazier, 1979) y en varias especies de reptiles (Zapata, 1973), donde aparecen próximas a vasos sanguíneos, aunque no se han observado imágenes de secreción intravascular. En el caso del pollo estas células parecen corresponder a dos poblaciones celulares distintas, secretoras de neurotensina y somatostatina, respectivamente (Sundler y cols., 1978).

El otro tipo celular es más electrolúcido y contiene gránulos irregulares de tamaño variable. Aunque no tenemos constancia de que células similares hayan sido descritas en el timo de aves u otra especie estudiada, elementos estructuralmente semejantes, posibles secretores de péptidos, se han observado en el colon de mamíferos (Cristina, 1978).

En el timo de mamíferos se ha descrito la presencia de varios neuropéptidos como arginina-vasopresina, oxitocina, neurofisina (Geenen y cols., 1987; Moll y cols., 1988), met-enkefalina (von

Gaudecker y cols., 1986), cromogranina (Nolan y cols., 1985; Hogue-Angeletti y Hickey, 1987) y somatostatina (Hökfelt y cols., 1975; Gomariz y cols., 1990), lo que sugiere que ciertos compartimentos epiteliales del timo pueden funcionar como un órgano neuroendocrino desempeñando un papel inmunomodulador durante la proliferación y diferenciación de los linfocitos T, quizás ejerciendo algún control sobre la producción de factores hormonales tímicos (Moll y cols., 1988). Otros autores han ido más lejos especulando que la expresión de estas hormonas dentro del timo refleja el potencial del órgano para eliminar clones autoreactivos de células T con capacidad para reconocer estas hormonas (Geenen y cols., 1989). Aunque con nuestros resultados no se puede determinar el contenido de los gránulos presentes en estas células epiteliales, su ultraestructura es compatible con la posibilidad de que los gránulos represente algún tipo de neuropéptidos y por lo tanto es posible la existencia, en el timo de Sturnus unicolor, de un compartimento con actividad neuroendocrina semejante.

Como en el resto de los vertebrados, las células linfoides constituyen la población celular más abundante en el timo de Sturnus unicolor. Se observa una alta concentración de estas células en la corteza tímica, mientras que en la zona córtico-medular y en la médula, donde predominan las células epiteliales y otras células libres, aparecían más dispersas.

Aunque la reciente producción de anticuerpos monoclonales contra marcadores de distintas subpoblaciones de células T (Cooper y cols., 1989) de pollo permite en la actualidad conocer muchos aspectos de la diferenciación intratímica de los linfocitos T con una precisión casi similar a la conocida en ratón y hombre, no ha lugar a una discusión con nuestros datos meramente morfológicos, pues sería mera especulación. Baste mencionar que, como en otros vertebrados, incluidos los mamíferos, la población linfoide intratímica mayoritaria corresponde a los linfocitos pequeños, aunque también abundan los linfocitos medios y los blastos, éstos con la característica localización subcapsular.

Algunos de estos linfoblastos, cuando aparecen en mitosis, muestran una distribución desigual del citoplasma entre las células hijas. Divisiones asimétricas semejantes han sido descritas, utilizándose diferentes nombres, en linfoblastos de aves (Yasuda y cols., 1981), rata (Kalakov y Grachova, 1970) y urodelos (Henry y Charlemagne, 1980). Podrían representar una forma de diferenciación en la que las células hijas, además de diferente tamaño, adquirirían diferentes funciones. En este sentido, es muy interesante que se hayan observado, con relativa frecuencia, dichas mitosis asimétricas en momentos críticos del desarrollo del timo de aves en los que las células linfoides sufren una serie de transformaciones que implican cambios en forma y movilidad y la aparición de actividad desoxinucleotidil-transferasa terminal y de antígenos T específicos (Schanenstein y Wick, 1977; Sugimoto y Bollum, 1979).

La presencia de células plasmáticas se ha demostrado en el timo de muchos vertebrados (Zapata, 1977, en elasmobranquios y teleósteos; Kapa y cols., 1968; Du Pasquier y Horton., 1982, en anfibios; Zapata, 1973, en reptiles; Kendall y Frazier, 1979; Fonfría y cols., 1983, en aves; Duijvestijn y Hoefsmit, 1981, en mamíferos), presentando en aves (Kendall y Frazier, 1979) y en rata (Duijvestijn y Hoefsmit, 1981) preferentemente una localización perivascular. En nuestros resultados, las células plasmáticas aparecían con mayor frecuencia en la corteza profunda del timo y, aunque no hemos podido definir una estrecha relación entre los vasos sanguíneos y las células plasmáticas, como se ha descrito en timo de otras aves (Kendall y Frazier, 1979), hay que considerar el hecho de que en el borde cortico-medular del timo de Sturnus unicolor existe una importante vascularización. Como en el caso de otras aves (Kendall y Frazier, 1979) se presentan, con frecuencia, en grupos.

La presencia de células inmaduras, a veces en división, que parecen indicar una actividad plasmacitopoyética, ha sido observada también en otras aves (Kendall y Frazier, 1979) y se ha demostrado que el número de células plasmáticas se incrementa en el timo a medida que la bolsa de Fabricio madura (Hoffman-Fezer, 1973). La

presencia de estas células plasmáticas llevó a postular a algunos autores que el timo de las aves podría tener además de su función en la producción de células T otras como órgano linfoide periférico (Jankovic y cols., 1972 a, b). Sin embargo, células B intratímicas han sido demostradas repetidamente en el timo de mamíferos (ver para revisión Martín Moreno, 1992) y su presencia parece consecuencia principalmente de la circulación de células maduras al interior del órgano debido a cambios en la permeabilidad vascular del propio timo (Hart y Zaa-Bar, 1991).

Los macrófagos son un componente tímico constante, descrito en todos los vertebrados (Zapata y Cooper, 1990). Desde un punto de vista morfológico, los macrófagos son fácilmente identificables en la corteza tímica por los numerosos restos celulares que contienen en su citoplasma. Sin embargo, en mamíferos numerosos datos inmunohistoquímicos y funcionales demuestran que los macrófagos tímicos representan una población heterogénea no implicada exclusivamente en la eliminación de restos celulares, entre ellos timocitos no seleccionados positivamente, sino con otras muchas capacidades entre las que se incluye la participación en la maduración de las células T (Beller y Unanue, 1980; Fournier y Potworowski, 1979; Papiernik y Homo-Delarche, 1983; Milicevic y cols., 1987; Nabarra y Andrianarison, 1991). Aunque en aves no existen datos tan concluyentes, la evidencia presentada por algunos autores de que solo una pequeña parte de los macrófagos tímicos expresan moléculas "Ia-like" (Peck y cols., 1982; Oliver y Le Douarin, 1984), un hecho, por otro lado, también descrito en mamíferos (Beller y Unanue, 1980; Pelletier y cols., 1986) ya demuestra la existencia de heterogeneidad también entre los macrófagos del timo de aves.

Por otra parte, en Sturnus unicolor se observaron cambios cuantitativos y cualitativos en las poblaciones macrofágicas tímicas. En cuanto a los primeros, relacionados con la regresión tímica que sucede en estos animales en ciertos momentos de ciclo vital, han sido descritos en otras ocasiones (Bacchus y Kendall,

1975; Kendall y Frazier, 1979; Fonfría y cols., 1983) y serán discutidos con posteridad. Los cambios cualitativos corresponden a imágenes de macrófagos tímicos repletos de gotas lipídicas, observados ocasionalmente en la corteza de Sturnus, que corresponden a las denominadas "lipid-laden cells" descritas en el timo de ciertos ratones mutantes (Dung, 1973) y en el timo de ratón en involución (Loewenthal y Smith, 1952) aunque no si la involución es provocada por hormonas esteroides (Hoelst, 1967; Abe e Ito, 1970; La Pushin y De Harven, 1971). Su significado permanece sin resolver.

Además de los macrófagos, el timo de Sturnus unicolor contenía otro tipo de célula accesoria, predominantemente distribuida por el borde cortico-medular, cuya ultraestructura recuerda la de las células interdigitantes del timo de mamíferos. Desde que se describieron dichas células en los órganos linfoides de mamíferos (Velman, 1970; Veldman y Keuning, 1978; Veldman y cols., 1978 a, b) su presencia ha sido confirmada por numerosos autores, no solo en órganos linfoides periféricos (Veldman y Kaiserling, 1980; Villena y cols. 1983) sino también en el timo (Kaiserling y cols., 1974; von Gaudecker y Miller-Hermelink, 1980; Duijvestijn y Hoefsmit, 1981; Higley y Rowden, 1984; Milicevic y cols., 1987). Igualmente se conocen algunos datos acerca de las características fenotípicas, como su fuerte expresión superficial de moléculas de clase II del MHC y de actividad ATPásica (Pelletier y cols., 1986; Hamblin y Edgeworth, 1988) y funcionales, como su capacidad para producir Il-1 (Papiernik y Homo-Delarche, 1983) y para captar y presentar antígenos a timocitos (Kyewski y cols., 1984, 1986). En otros vertebrados, su presencia está menos documentada, limitándose a evidencias ultraestructurales en el timo de Rana temporaria (Bigaj y Plytycz, 1984) y Rana perezi (Alvarez, 1990), en el bazo de Bufo calamita (Barrutia y cols., 1985) y en el timo y bazo de Mauremys caspica (Leceta y cols., 1984).

La presencia de células interdigitantes en el timo de aves fue previamente mencionada por Kendall y Frazier (1979) en Sturnus vulgaris y puesta indirectamente de manifiesto por estudios que

demuestran la presencia de células dendríticas que expresan fuertemente antígenos de clase II del MHC de pollo (Ewert y Cooper, 1978; Peck y cols., 1982; Guillemot y cols., 1984; Olivier y Le Douarin, 1984). Distintos estudios en mamíferos han confirmado la equivalencia entre las células interdigitantes observadas in situ en los órganos linfoides y las células dendríticas aisladas de ellos y demostradas in vitro (Austyn, 1988).

Tanto la funcionalidad de las células interdigitantes como su origen y lineage han sido, y continúan siendo motivo de discusión. Dentro del timo de mamíferos se les ha relacionado con la diferenciación de las células T colaboradoras (Kruisbeek y cols., 1985) y, con mayor énfasis, con los procesos de selección negativa intratímica (Hamblin y Edgeworth, 1988), una función también propuesta, pero no definitivamente demostrada, para las células dendríticas del timo de pollo (Guillemot y cols., 1984; Olivier y Le Douarin, 1984).

Con respecto a su origen, aunque algunos autores apuntaron en un principio su naturaleza reticular (Veldman, 1970; Kaiserling y Lennert, 1974; Rausch y cols., 1977), en la actualidad se les considera derivadas de células monocíticas (Veerman, 1974; Veerman y van Ewijk, 1975; Kamperdijk y cols., 1978; Duijvestijn y cols., 1982; Milicevic y cols., 1987; Nabarra y Andrianarison, 1991). En este sentido, aunque en un trabajo preliminar (Fonfría y cols., 1982) nosotros apostamos también, sobre la base de datos ultraestructurales, por un origen reticular para las células interdigitantes tímicas de Sturnus unicolor, su semejanza a las células "Ia-like" positivas demostradas con posterioridad en el timo de pollo (Olivier y Le Douarin, 1984) nos hacen ahora inclinarnos por su vinculación con la línea monocito-macrófago. Esta misma idea ha sido defendida en el caso de reptiles (Leceta y cols., 1984) donde, como en Sturnus unicolor, algunas células interdigitantes tímicas muestran cierta capacidad fagocítica, un hecho ya mencionado en el timo de ratas irradiadas (Duijvestijn y cols., 1982), lo que también apoyaría su relación con la línea fagocítica.

Aunque en un principio las numerosas interdigitaciones mostradas en su superficie y en su semejanza morfológica con los grupos de células interdigitantes observadas en los ganglios linfáticos de pacientes con linfadenitis dermatopática (Kaiserling y Lenner, 1974; Rausch y cols., 1977; Lenner y cols., 1978) sugirieron una posible relación de las células gigantes multinucleadas observadas ocasionalmente en el timo de Sturnus unicolor, un análisis más detallado permite concluir que dichas células parecen más bien representar macrófagos tímicos asociados formando clusters gigantes. En este mismo sentido se han expresado Barrutia y cols., (1989), quienes observaron estos mismos grupos celulares en el timo de Bufo calamita. Células gigantes multinucleadas aparecen frecuentemente en zonas de inflamación crónica, especialmente en aquellas que presentan reacciones granulomatosas (Langer y Thoenes, 1981; Kraus, 1982; Kreipe y cols., 1988; Papadimitriou y Van Bruggen, 1986) y todas son consecuencia de la fusión de monocitos activados. Su función, sin embargo, no ha sido claramente establecida. Algunos consideran que se trata simplemente de un sistema de eliminación de macrófagos inactivos (Mariano y Spector, 1974), mientras otros sugieren que son una forma especializada de diferenciación de la línea monocito-macrofágica (Papadimitriou y Van Bruggen, 1986), probablemente un estadio final de su maduración (Kreipe y cols., 1988).

En la médula tímica de Sturnus unicolor y, en menor medida en la zona cortico-medular, era frecuente la presencia de células mioides que se observaban como elementos grandes que presentaban en su citoplasma numerosos miofilamentos dispuestos en sarcómeros, sin una orientación determinada. Se podían observar células mioides en diferentes estadios de diferenciación, desde elementos con características de mioblastos hasta células viejas, con claras muestras de degeneración.

La presencia de células mioides en el timo es un hecho común en todos los vertebrados, tanto mamíferos (Kendall, 1988) como aves (Kendall, 1980) y vertebrados ectotérmicos (Bockman y Winborn, 1967;

Curtis y cols., 1972; Zapata y Cooper, 1990) que confirma nuestros resultados en Sturnus unicolor. Sin embargo su origen y significado funcional permanecen oscuros. En los primeros estudios acerca de estas células, la observación de posibles uniones desmosómicas entre células mioides inmaduras y células epiteliales tímicas (Raviola y Raviola, 1967; Töro y cols., 1969; Henry, 1978), y la evidencia de que cultivos de estroma tímico tenían capacidad miogénica (Ketelson y Wekwerle, 1976) apuntaron un origen epitelial para ellas. Sin embargo, estudios con anticuerpos frente a miosina han demostrado que las células mioides y las células epiteliales del timo son entidades diferentes, no relacionadas en origen (Drenckhahn y cols., 1978). Datos más recientes utilizando quimeras pollo-codorniz apuntan para estas células un origen extratímico, más concretamente en el mesénquima de las crestas neurales (Nakamura y Ayer-Le Lievre, 1986). Independientemente de su origen embrionario, la presencia de células mioides inmaduras y viejas degeneradas, observadas tanto en Sturnus unicolor como en otros vertebrados, sugiere la existencia de un recambio en el timo adulto, siendo, en este sentido, los precursores desconocidos.

La función de las células mioides tímicas es igualmente oscura. A pesar de que estructuralmente tienen todos los elementos que las capacitan para la contracción y, de hecho, in vitro forman miotúbulos (Ketelson y Wekerle, 1976) que se contraen, tanto espontáneamente como en respuesta a estímulos eléctricos (Kao y Drachman, 1977), la falta de inervación hace difícil entender cómo podrían funcionar dentro del timo, aunque algunos autores han hablado de sustancias difusoras estimulantes (Taxi, 1965) o de capacidad de autocontracción, similar a las fibras de Purkinje del corazón (Raviola y Raviola, 1967). No obstante, ello tampoco explica la función jugada por estas células en relación con el papel inmunológico asignado al timo. No parece, a priori, descabellado asumir que los precursores mioides embrionarios lleguen al timo sin una función específica, simplemente acompañando a otros elementos de la cresta neural que diferenciaran en fibroblastos de la región interlobular y de la médula tímica.

Tampoco sus relaciones con procesos autoinmunes, concretamente con la miastenia gravis que cursa asociada a timomas, son claras. En el suero de estos pacientes hay anticuerpos que reaccionan con antígenos musculares esqueléticos y células mioides (Strauss y Kemp, 1967) por lo que algunos autores apuntaron que las células mioides intratímicas eran una fuente de estimulación de tales autoanticuerpos antimusculares (Bockman y Winborn, 1967).

Una de las observaciones más interesantes de nuestros resultados es la presencia de numerosas células eritroides en proceso de maduración en la corteza y en el borde cortico-medular de algunos lóbulos tímicos agrandados. La presencia de eritrocitos en el timo es un hecho frecuente en todos los vertebrados y se han demostrado procesos de eritropoyesis en numerosas aves (Kendall, 1980), en algunos mamíferos, incluido el hombre (Albert y cols., 1965a, b, 1966; Taylor y Skinner, 1976; Kendall, 1980; Kendall y Sing, 1980) y, recientemente en peces teleosteos (ZAPATA y cols., 1992). Ultraestructuralmente esta eritropoyesis intratímica coincide con la observada en Sturnus unicolor, sin embargo, los mecanismos fisiológicos responsables de la misma y su significado funcional son escasamente comprendidos, habiéndose apuntado que obedecen a la demanda de sangre, por ejemplo durante la muda, o son consecuencia de stress fisiológico (Ward y Kendall, 1975).

En el análisis de los mecanismos reguladores de este fenómeno dos de los hechos observados en Sturnus unicolor revisten especial relevancia. Por un lado la eritropoyesis intratímica es un fenómeno cíclico relacionado con procesos en los que, directa o indirectamente, se ha demostrado la participación de las hormonas sexuales. Por otro lado, la aparición de células eritroides en la corteza tímica de Sturnus unicolor lleva emparejado, además del aumento de la picnosis linfoide y de la actividad fagocítica, la degeneración o, al menos, profunda modificación de las células epiteliales corticales y el aumento del número y tamaño de los quistes epiteliales de la médula tímica.

El carácter cíclico de la eritropoyesis intratímica ha sido

demostrado en otras especies de aves (ver revisión por Kendall, 1980) y, recientemente en Salmo trutta fario (Alvarez, 1991). Tal como muestra la tabla 2, los periodos de eritropoyesis intratímica coinciden, en Sturnus unicolor, con estados en los que la demanda de sangre es alta, como la muda y el periodo de cría. Por otra parte, ambos periodos son dependientes del ciclo sexual de las aves. En este sentido, nuestra hipótesis asume que las variaciones en los niveles de hormonas sexuales circulantes que suceden durante estos periodos del ciclo de vida del estornino son los responsables de la degeneración del microambiente epitelial tímico, favoreciendo, al mismo tiempo, la eritropoyesis frente a la linfopoyesis. Una correlación similar entre altos niveles de hormonas sexuales y modificaciones estacionales en el componente epitelial tímico ha sido demostrada en el timo de la tortuga Mauremys caspica (Leceta y cols., 1984, 1989; Leceta y Zapata, 1985), si bien en este caso el proceso no iba acompañado de eritropoyesis intratímica. Por el contrario, en ratas, en el momento del nacimiento cuando se producen importantes modificaciones endocrinológicas, se ha observado una eritropoyesis transitoria intratímica (Vicente y Zapata, 1991) y la inyección de estradiol en ratas adultas provoca tanto la degeneración de las células epiteliales corticales como la aparición de eritropoyesis en la corteza tímica (Moreno y Zapata, 1991). Es importante referir al respecto que, aunque algunos datos han apuntado a los linfoblastos subcapsulares tímicos (Gulino y cols., 1985) y a las células T citotóxicas (Cohen y cols., 1983; Stimson, 1988) como blanco para la acción de los esteroides sexuales sobre el sistema inmune, la mayoría de los autores ha propuesto que su acción está mediada a través del componente epitelial tímico y de los factores solubles por él producidos (Homo y cols., 1980; Paavonen y cols., 1981; Grossman y cols., 1979 a, b; Kelland y Forsberg, 1980).

Igualmente, datos en mamíferos tratados con estrógenos sintéticos, especialmente dietilestilbestrol, demuestran un aumento notable del número y tamaño de los quistes epiteliales tímicos (Glucksman y Cherry, 1968; Kirkman y Kirkman-Liff, 1985), pudiendo tratarse, consiguientemente, de un fenómeno paralelo, sin mayor

relación, a la eritropoyesis de la corteza tímica.

Aunque son escasos los datos en aves, ha sido descrita una relación entre peso del timo y peso gonadal (ver revisión por Kendall, 1980), y la testosterona, que tiene importantes efectos sobre el desarrollo de la bolsa de Fabrizio, parece actuar basicamente sobre el componente epitelial del órgano (Sullivan y Wira, 1979; Le Douarin, 1980). Si bien no hemos estudiado las variaciones estacionales en los niveles de hormonas sexuales en nuestros ejemplares, los datos sobre desarrollo testicular, que han sido considerados como una forma indirecta de evaluación de la actividad gonadal (Temple, 1974; Dawson y Goldsmith, 1982; Dawson, 1983; Silverin, 1984), en Sturnus unicolor (Peris, 1978) demuestran que el máximo tamaño de los testículos se produce en abril, cuando, de acuerdo con nuestros resultados, la degeneración tímica comienza, produciéndose, a continuación, eritropoyesis intratímica en mayo y junio (periodo de incubación) o julio (muda postjuvenil).

Solo a modo de mención o para un más detallado análisis futuro, resulta importante saber como se produce, por un lado la regeneración del epitelio cortical y, por otro, si la eritropoyesis intratímica es consecuencia de la colonización del órgano por células pluripotentes o comprometidas con la línea eritroide o si, por el contrario, los precursores tímicos tienen en si capacidad de diferenciación a otras líneas de células sanguíneas. Datos preliminares en el timo de Mauremys caspica (Varas y cols., comunicación personal) sugieren que, realmente, las células epiteliales no son sustituidas por una nueva población sino que "reorganizan " su condición estructural previa, observándose imágenes intermedias entre células de aspecto degenerado y células normales. En cuanto al segundo punto, datos en mamíferos (Papiernik y cols., 1988); Izon y cols., 1989) sugieren que en el timo hay precursores hematopoyéticos con capacidad de diferenciación en eritrocitos o granulocitos siempre que se suministren los factores de crecimiento adecuados en cada caso. En este sentido, Mizutani y cols., (1987) han demostrado, mediante ensayos biológicos, que el

epitelio tímico transformado es capaz de producir M-CSF y células epiteliales de timo humano expresan ARNm para G-CSF y M-CSF y son capaces de inducir proliferación de precursores GM (FU-GM), pluripotentes mixtos (FU-GEMM) y BFU-E (Le y cols., 1988). No está claro, no obstante, si dichos precursores con capacidad hematopoiética y no solo para diferenciar células linfoides, colonizan el timo en condiciones fisiológicas o si, por el contrario, como consecuencia de ciertos cambios, por ejemplo los que pueden suceder en la permeabilidad vascular, son puntualmente atraídos al interior del órgano donde, con la ayuda de los factores de crecimiento antes mencionados, diferencian a otras estirpes sanguíneas no linfoides. Si bien en el presente trabajo no tenemos evidencias de cambios en la permeabilidad vascular tímica en estos lóbulos agrandados, en otros modelos antes mencionados, donde la inyección de estradiol provocaba como aquí alteraciones del microambiente tímico en correlación con eritropoiesis intratímica, si se ha demostrado una profunda modificación de la permeabilidad vascular (Martín Moreno, 1992).

De acuerdo con lo discutido anteriormente se puede deducir que el timo de Sturnus unicolor es anatómicamente semejante al del pollo y otras aves. También la estructura general de los lóbulos tímicos, con una clara delimitación entre la corteza y la médula, se puede considerar similar a la de otras aves y, en general a la que presentan los mamíferos y la mayoría de los vertebrados. El estroma del órgano esta constituido por una serie de células epiteliales, cuya característica más notable es su heterogeneidad estructural, mayor que la descrita hasta ahora en el timo de otras aves pero confirmada mediante anticuerpos monoclonales que permiten distinguir subpoblaciones de células epiteliales en el timo del pollo.

Tanto la presencia de quistes uni y pluricelulares y de corpúsculos de Hassall coincide con la situación en pollo y otras aves y en mamíferos, siendo de resaltar la presencia de quistes ciliados, aparentemente ausentes en pollo, pero presentes también en algunas otras aves y en mamíferos. Aunque no podemos aclarar

demasiado acerca de la función de estas estructuras, nuestros resultados apoyan la idea de que, además de otras posibles funciones, tienen gran importancia en la eliminación de restos celulares y otros productos.

Un dato interesante es la existencia de al menos dos tipos celulares con aparente actividad neuroendocrina, mientras que en pollo y otras aves solo se ha descrito un tipo, lo que permite suponer una heterogeneidad en relación con la producción de neuropéptidos parecida a la situación en mamíferos.

En relación con las características de las células linfoides y su distribución, el timo de Sturnus unicolor es semejante al del pollo y otras aves y, en general al de mamíferos y otros vertebrados y lo mismo se puede considerar para los macrófagos y las células interdigitantes presentes en él, apoyando nuestras observaciones ultraestructurales un origen monocítico para estas últimas.

También la presencia de células mioides es una característica común al timo de todos los vertebrados. La presencia de elementos jóvenes y viejos degenerados en el timo de Sturnus unicolor, sugiere que cierto grado de recambios deba de existir para estas poblaciones en el interior del timo.

Finalmente, destaca la existencia de un proceso de eritropoiesis intratímica, ya descrito en algunas aves, y algunos mamíferos, aunque no en el pollo, que se produce de manera cíclica en determinados momentos de la vida del animal, acompañada de una serie de cambios estructurales en el órgano y que, de acuerdo con nuestra hipótesis, estarían regulados por las variaciones de hormonas sexuales circulantes que ocurren durante dicho ciclo.

III. BOLSA DE FABRICIO.

La bolsa, de Fabricio es un órgano linfoepitelial exclusivo de las aves, situado en la zona dorsal de la cloaca y cuya relación con el sistema inmune se estableció a partir de los trabajos de Glick y cols. en 1956.

En Sturnus unicolor aparece como un órgano cilíndrico, con forma de saco, que se desarrolla en la pared dorsal del proctodeo. En el centro de este órgano existe un canal que comunica con la luz intestinal que, a su vez, se ramifica en otros canales. Esta situación es general en todas las aves, aunque existen ligeras variaciones de forma en distintos grupos, siendo más o menos esférica en pollo (Hodges, 1974; Glick, 1982) y cilíndrica en pato (Glick, 1982) y Sturnus vulgaris (Glick y Olah, 1982). Por otra parte, en avestruz aparece más bien como un órgano de la pared del proctodeo que como un apéndice (Von Rautenfeld y Budras, 1982).

La morfología y estructura de la bolsa de Fabricio ha sido ampliamente estudiada en Gallus (Ackerman y Knouff, 1959; Frazier, 1974; Hodges, 1974; Rose, 1979; Glick, 1982) y en Anas (Glick, 1960; Ward y Middleton, 1971) y, más recientemente, en algunas especies de Struthioniformes (Von Rautenfeld y Budras, 1982) y en Sturnus vulgaris (Glick y Olah, 1982). Como en Sturnus unicolor en todas estas especies la pared de la bolsa consta de un epitelio que recubre la luz de los canales, una mucosa que contiene numerosos folículos linfáticos y una fina serosa (Rose, 1979; Glick, 1982; Von Rautenfeld y Budras, 1982). Mientras que en la mayoría de las especies estudiadas el canal central de la bolsa está ocupado por protusiones de la mucosa, las plicas bursales, que contienen numerosos folículos linfoides, nuestros resultados demuestran una ausencia de tales plicae en la bolsa de Sturnus unicolor, mostrando el canal central con una superficie luminal lisa en la que no existen folículos, que solo están presentes en la mucosa de los canales secundarios, como se ha descrito en Sturnus vulgaris (Glick y Olah 1982).

En Sturnus unicolor los folículos bursales aparecen como invaginaciones en la mucosa, de manera semejante a lo que ocurre en la mayoría de las especies, aunque en Struthioniformes se presentan como proyecciones de la mucosa en la luz de los canales, lo que puede representar una condición primitiva, ya que, durante la ontogenia de la bolsa en Gallus (Halbrook y col., 1974; Glick y cols., 1977) y Anas (Mark, 1944), se observa una situación semejante que desaparece durante las últimas fases del desarrollo embrionario.

En concordancia con lo observado en pollo (Bockman y Cooper, 1973; Glick, 1982; Naukkarinen, 1982) y en Sturnus vulgaris, en el epitelio que recubre los canales de la bolsa de Fabricio de Sturnus unicolor se diferencian dos regiones histológicamente distintas, un epitelio interfolicular y un epitelio asociado al folículo.

El epitelio interfolicular de la bolsa de Sturnus unicolor es un epitelio cilíndrico pseudoestratificado, cuyas células contienen gránulos de mucina, pero que, a diferencia del pollo, y al igual que se ha descrito en Sturnus vulgaris (Glick y Olah, 1982) presenta pocas vellosidades. En todos los casos, una lámina basal separa al epitelio interfolicular del tejido conjuntivo interfolicular subyacente. Es notable la presencia de bacterias adosadas a la superficie luminal de las células epiteliales que, a veces, parecen penetrar en los espacios intercelulares e, incluso, invaden el citoplasma de algunas células, y la presencia de células de distintos tipos (linfocitos, macrófagos, granulocitos) infiltradas entre las células epiteliales y que, al menos en el caso de los granulocitos heterófilos, parecen tener alguna relación con la presencia de bacterias.

Se han observado bacterias en la luz de los canales de la bolsa de Fabricio de Rhea americana (Von Rautenfeld y Budras, 1982) y pollo, donde se ha demostrado que pueden penetrar, desde la cloaca, mediante movimientos de bombeo, que se producen como consecuencia de contracciones rítmicas de la bolsa, que parecen estar encaminadas a mantener un intercambio constante de material

entre la bolsa y la cloaca (Schaffner y cols., 1974). La existencia de esta contaminación bacteriana podría ser importante para la aparición y desarrollo de algunas funciones de la bolsa ya que, en pollos bursectomizados quirúrgicamente, se puede restaurar, parcialmente, la respuesta inmune humoral mediante implantación de fragmentos de bolsa o intestinales que contienen microorganismos, pero no con fragmentos bursales estériles (Schaffner y cols., 1974; Sorvari y Sorvari, 1977). Sin embargo, en el caso de la bolsa de pollo, los microorganismos parecen ser degradados por la actividad enzimática lisosomal de las células del epitelio asociado al folículo y no se han descrito asociados al epitelio interfolicular.

Una asociación tan estrecha entre epitelio interfolicular y bacterias como la observada por nosotros ha sido descrita en las tonsilas cecales de pollo (Glick y cols., 1978) donde se fijan a la superficie pero raramente invaden el epitelio, lo que ha sido considerado como una forma de supervivencia de estas bacterias que encontrarían en su capacidad de adhesión a la superficie de la mucosa un sistema de fijación al huésped. Sin embargo, la presencia de granulocitos heterófilos, que son capaces de fagocitar bacterias (Hodges, 1979), parece indicar algún tipo de actividad frente a la invasión del epitelio por algunas bacterias patógenas.

La presencia de linfocitos infiltrados en el epitelio interfolicular de la bolsa de Fabricio no ha sido descrita en ninguna de las especies estudiadas, sin embargo es un hecho en numerosas localizaciones del epitelio intestinal de mamíferos y del pollo, incluido el epitelio cloacal (Lawn y cols., 1988), así como aquel que recubre diferentes acúmulos de tejido linfoide presentes a lo largo del tubo digestivo, como las placas de Peyer o las tonsilas cecales (Befus y cols., 1980; Glick y cols., 1981; Burns y Maxwell, 1986), aunque en estos órganos aparecen, con frecuencia, asociados a células epiteliales especializadas, que parecen corresponder a las células "M" descritas por Owen y Jones (1974) en mamíferos. Los linfocitos infiltrados en el epitelio interfolicular de la bolsa de Sturnus unicolor no parecen asociados a ningún tipo especial de

célula epitelial, pero tampoco se pueden considerar totalmente semejantes a los que existen en el epitelio intestinal del pollo ya que, en este caso, la mayoría presentan algunos gránulos electrodensos en su citoplasma (Lawn y cols., 1988).

En cuanto a la presencia de macrófagos en el epitelio interfolicular, Naukkarinen (1982) considera que, al menos parte de ellos, participan en el transporte de antígenos y podrían representar una forma de eliminación, a través de la luz de los canales, de antígenos y otras partículas capturadas en el epitelio interfolicular, migrando desde la médula de los folículos. La presencia de numerosos cuerpos densos a los electrones en estos macrófagos medulares es compatible con esta función, sin embargo, el hecho de que en nuestros resultados no hayamos observado macrófagos migrando hacia el epitelio ni macrófagos en la luz de la bolsa, no nos permite asignarles, con seguridad, una función semejante.

Glick y Olah (1982) han sugerido que la falta de plicae en Sturnus vulgaris pueda hacer jugar un papel especial del epitelio interfolicular en el transporte, desde la luz, de sustancias que deban alcanzar el epitelio asociado a los folículos de los canales secundarios. Teniendo en cuenta las semejanzas de la bolsa de Fabricio de Sturnus unicolor con la de Sturnus vulgaris no es gratuito pensar que el epitelio interfolicular realizara una función semejante, maxime si se considera la descrita infiltración intraepitelial de linfocitos, macrófagos y granulocitos y la íntima asociación del epitelio con bacterias.

El epitelio asociado a los folículos de la bolsa de Fabricio de Sturnus unicolor aparece separado del epitelio interfolicular por una depresión en forma de surco y constituye una especie de penacho que se proyecta hacia el canal de la bolsa. Esta disposición, así como la presencia de células epiteliales columnares con microvellosidades y algunas vesículas en la región apical, claramente diferenciables del epitelio interfolicular por la ausencia de gránulos de mucina, coincide, en general con la

estructura descrita en Sturnus vulgaris (Glick y Olah, 1982) y pollo (Bockman y Cooper, 1973; Naukkarinen, 1982). Lo mismo que en estas especies, las células del epitelio asociado al folículo mantienen uniones, mediante desmosomas, con las células del epitelio interfolicular circundante. También es general la ausencia de una membrana basal, lo que permite que las células epiteliales más profundas mantengan contactos, también mediante desmosomas, con las células que forman el estroma epitelial de la médula de los folículos linfoides. En el epitelio asociado al folículo de Sturnus unicolor existen infiltrados linfoides y, a diferencia de lo que ocurre en pollo, numerosos macrófagos con evidencias de material fagocitado en su citoplasma. Esta situación ha sido también descrita en la bolsa de Sturnus vulgaris (Glick y Olah, 1982).

Tradicionalmente se ha considerado que las células del epitelio asociado al folículo tenían un origen epitelial (Bockman y Cooper, 1973; Naukkarinen y cols., 1978; Naukkarinen, 1982) aunque representaban elementos modificados como consecuencia de su interacción con las células linfoides subyacentes (Beezhold y cols., 1983). Se ha descrito, así, su diferenciación a partir del epitelio que recubre la mucosa de la bolsa entre los días 12 y 15 del desarrollo embrionario del pollo (Naukkarinen y cols., 1978), considerándolas, en algunos aspectos semejantes a las denominadas células "M" (Owen y Jones, 1974), presentes en el epitelio folicular del tejido linfoide asociado al tubo digestivo (GALT) de mamíferos (Owen, 1977; Owen y Nemanic, 1978) y en las placas de Peyer de pollo (Befus y cols., 1980). Dichas células parecen especializadas en la captura de antígenos y otras partículas. Algunas de las características estructurales de las células M, como el escaso desarrollo de sus microvellosidades y la presencia de vesículas en la zona apical se observan también en las células epiteliales asociadas al folículo de la bolsa de Fabricio de Sturnus unicolor.

Datos más recientes, sin embargo, han cuestionado este origen epitelial de las células asociadas a los folículos de la bolsa. Lupetti y cols. (1983; 1990) sugieren que se trata de células

mesenquimáticas con características epiteloides, basándose en su mayor semejanza con las células mesenquimáticas y los macrófagos que con células de naturaleza epitelial. Por ejemplo, no muestran membrana basal pero si intensa actividad pinocitótica (Bockman y Cooper, 1973; Schaffer y cols., 1974; Naukkarinen y cols., 1978; Lupetti y Dolfi, 1980; Naukkarinen, 1982) y esterasa inespecífica (Schaffner y cols., 1974; Ruuskanen y cols., 1977). Además, como los macrófagos, son sensibles a carragenina (Dolfi y cols., 1981) y a sílice (Lupetti y cols., 1983).

Algunos resultados obtenidos utilizando anticuerpos monoclonales apoyan indirectamente esta hipótesis. Así, las células del FAE son positivas para los anticuerpos monoclonales MUI 51 y MUI 73, que no reaccionan, sin embargo con otras regiones epiteliales de la bolsa, mientras el MUI 60, que si reacciona con ellas, no lo hace con las células del FAE (Boyd y cols., 1987). Tampoco reaccionan con anticuerpos antiqueratinas, uno de los principales marcadores de células epiteliales (Dolfi y cols., 1989) y Shunde y cols. (1988) han descrito un tipo de célula hematopoyética, morfológicamente distinta de los precursores linfoides, como precursora de las células del FAE. No obstante, los resultados obtenidos utilizando otros anticuerpos monoclonales no son tan claros. Domingo y cols. (1986) han descrito un anticuerpo monoclonal B.2 que es positivo tanto para las células del FAE como para las células epitelio-reticulares de la médula y del borde cortico-medular de la bolsa que, como se discutirá más adelante, parecen ser ambas de origen epitelial.

La función del epitelio asociado al folículo está relacionada con su actividad de pinocitosis. En la bolsa del pollo se ha demostrado que este epitelio captura, entre otras sustancias, tinta china, carbón coloidal (Bockman y Cooper, 1973; Schaffer y cols., 1974; Sorvari y cols., 1975; Naukkarinen y cols., 1982; Beezhold y cols., 1983), ferritina (Bockman y Cooper, 1973; Gilmore y Bridges, 1977), partículas de latex (Schaffer y cols., 1974) y peroxidasa (Bockman y Stevens, 1977).

En condiciones fisiológicas, diversas sustancias pueden alcanzar el epitelio que cubre el folículo procedentes de la luz intestinal mediante movimientos de succión que se realizan en la cloaca y se inician al final del desarrollo embrionario (Naukkarinen, 1982). Las partículas captadas por el epitelio son transportadas con posterioridad al interior de los folículos linfoides, Esta capacidad del epitelio para realizar endocitosis se inicia poco antes del final del desarrollo embrionario (Bockman y Cooper, 1973) y alcanza su máximo a las diez semanas de edad (Sorvari y Sorvari, 1977). Después de la involución de la bolsa, los movimientos de succión dirigen el material intracloacal a las tonsilas cecales, aunque algunos autores han sugerido que la bolsa de Fabricio tiene capacidad para funcionar como órgano linfoide secundario después de desaparecer su capacidad formadora de células B (Schaffner y cols., 1974; Sorvari y cols., 1975; Naukkarinen, 1982). Aunque sería necesario el empleo de trazadores para demostrar fidedignamente la existencia de actividad pinocitótica en el epitelio folicular de la bolsa de Sturnus unicolor como la encontrada en el del pollo, la presencia de numerosas vesículas en el borde apical de estas células apoya una actividad de este tipo. Además, la presencia, en el caso de Sturnus unicolor de numerosos macrófagos infiltrados en el epitelio, podría jugar un papel suplementario en la captura y transporte de antígenos y otras sustancias hasta el tejido linfoide folicular como se ha descrito en el GALT de mamíferos (Lefevre y Joel, 1984).

Por otra parte, es controvertido el significado de este transporte y, en especial, si es necesario un transporte antigénico a través del epitelio asociado a los folículos de la bolsa para permitir su funcionamiento como órgano linfoide primario. Beezhold y cols. (1983) han propuesto que el transporte de contenido luminal durante el desarrollo embrionario, en combinación con los macrófagos de la médula que capturan material antigénico y no antigénico procedente del epitelio (Sorvari y Sorvari, 1977; Naukkarinen, 1982; Naukkarinen y Sorvari, 1982 a) podría influir en la diferenciación de las células B. Por el contrario, Lupetti y Dolfi (1980) han demostrado que puede existir linfopoyesis en la bolsa sin necesidad

de ningún factor de la luz intestinal. Resultados más recientes sugieren que la estimulación antigénica estimularía, más que induciría, el desarrollo de las células B (Boyd y Ward, 1984; Ekino y cols., 1985) lo que sería de interés para una rápida adaptación del sistema inmune del animal a su medio ambiente.

La mucosa subepitelial de la bolsa de Fabricio de Sturnus unicolor está ocupada por numerosos folículos linfoides formados por una corteza y una médula separadas por una capa de células epiteliales limitadas por una membrana basal bien definida. Semejante organización ha sido descrita en la bolsa de pollo (Frazier, 1974) y de Sturnus vulgaris (Glick y Olah, 1982).

La médula de los folículos de la bolsa de Fabricio de Sturnus unicolor presenta poca densidad celular, sobre todo en la zona más central y en la cercana al epitelio asociado al folículo, y muestra una organización histológica que coincide, en general, con la descrita por otros autores, fundamentalmente en pollo (Ackerman, 1962; Frazier, 1974; Hodges, 1974; Naukkarinen y Sorvari, 1982), presentando un estroma formado por células con numerosas prolongaciones, en cuyos huecos aparecen células libres, fundamentalmente linfocitos y macrófagos.

En Sturnus unicolor este estroma medular está formado por una red de células densas a los electrones con numerosos haces de tonofilamentos alrededor del núcleo y en sus abundantes prolongaciones siendo frecuentes los contactos, mediante desmosomas, de estas prolongaciones con las de células vecinas y con células de la zona basal del epitelio asociado al folículo. No presentan diferencias importantes que permitan establecer más de un tipo de célula formando parte de este estroma. Estas características concuerdan, en general con las observaciones realizadas por otros autores en pollo (Ackerman, 1962; Frazier, 1974; Naukkarinen y Sorvari, 1982 b) aunque en esta especie las células que constituyen el estroma de la médula bursal se han descrito con diferentes nombres. Ackerman (1962) las denominó células epiteliales

endodérmicas mientras Frazier (1974) describe dos tipos de células epitelio-reticulares medulares, claras y oscuras, que posiblemente representan dos formas del mismo tipo celular con diferente grado de desarrollo o distinto estadio de actividad celular. Naukkarinen y Sorvari (1982 b) las describen como células reticulares dendríticas y consideran, en base a que parecen retener partículas de carbón en sus prolongaciones y presentan contactos con linfocitos que, además de estructuras de soporte, pueden constituir una superficie sobre la que antígenos, linfocitos y macrófagos puedan desarrollar las interacciones necesarias para llevar a cabo respuestas inmunes humorales. Algunos datos recientes parecen apoyar un origen epitelial para estas células ya que, como las que forman el borde cortico-medular, además de presentar tonofilamentos y desmosomas, son positivas para citoqueratina y antígenos B-L (Hoshi y cols., 1988).

Ha sido apuntado que las células epiteliales de la médula bursal podrían jugar algún papel en la diferenciación de los linfocitos B al igual que sucede con el epitelio tímico y las células T (Lupetti y cols., 1990). En este sentido hace ya años que se describió la capacidad de dichas células para secretar moléculas, como la denominada bursapoitina, que eran capaces de inducir expresión de antígenos específicos de células B en células de la bolsa y de la médula ósea de pollo (Eerola y cols., 1982). En el caso de la médula bursal de Sturnus unicolor, la disposición de las células linfoides en grupos rodeados por prolongaciones de las células epitelio-reticulares, de manera parecida a como se disponen en la corteza del timo, apoyan la posibilidad de que ocurra un fenómeno de este tipo. Sin embargo, no hemos observado ninguna característica ultraestructural que apoye una actividad secretora por parte de estas células.

En Sturnus unicolor la población linfoide de la médula de la bolsa de Fabricio está constituida, fundamentalmente, por linfocitos medianos y grandes y algunos linfocitos pequeños, que se acumulan, preferentemente, en la periferia de la médula. Generalmente se ha considerado que los folículos bursales contienen, exclusivamente,

células B (Boyd y Ward, 1978), sin embargo, aunque la mayoría son ANAE-negativos y, por tanto, posibles células B (Naukkarinen, 1982) y más del 90 % son positivos para el anticuerpo monoclonal HIS-C1, específico de células B (Jeurissen y cols., 1988 a), algunos linfocitos medulares muestran actividad citoplásmica de ANAE, lo que indica que son células T (Naukkarinen, 1982), aunque no está clara la función que pueden desempeñar. Lógicamente, con nuestros resultados, exclusivamente ultraestructurales, es imposible establecer las características de los linfocitos presentes en la médula bursal de Sturnus unicolor.

La existencia de contactos entre células linfoides medulares no ha sido descrita hasta el momento, pero se han observado contactos similares entre linfocitos corticales (Holbrook y cols., 1977) que podrían desempeñar algún papel funcional en la transferencia de información célula a célula.

Entre las células libres de la médula de los folículos bursales de Sturnus unicolor aparecían algunas células de aspecto dendrítico, cuyas prolongaciones contactaban con células linfoides vecinas. Dichas células mostraban gránulos citoplásmicos de mediana densidad electrónica que parecían vaciar su contenido al espacio extracelular, lo que sugiere que poseen cierta actividad secretora. Estas células presentan ciertas semejanzas con las células secretoras descritas por Olah y Glick (1979, 1981, 1987) en la médula bursal del pollo, cerca del borde córtico-medular. En un principio, la morfología de estas células sugirió a Olah y Glick (1981) que sus precursores podían tener naturaleza linfoide. Más recientemente, estos mismos autores apuntaron que los precursores de estas células podían ser las células mesenquimáticas oscuras que aparecen en la bolsa durante el desarrollo embrionario (Olah y Glick, 1987). Además, han propuesto una relación entre ellas y las denominadas células asociadas a los elipsoides esplénicos (ver luego) que parecen implicadas en la captura y procesamiento de antígenos (Glick y Olah, 1984).

La presencia de macrófagos en la médula de la bolsa de Fabricio de Sturnus unicolor es un hecho descrito ya por otros autores, a pesar de que su significado funcional no es claro (Duncan y McArthur, 1979; Naukkarinen y Sorvari, 1982 a). Tales células serían capaces de capturar materiales que alcanzan la médula a través del epitelio asociado al folículo (Naukkarinen y Sorvari, 1982 a), migrando después al epitelio interfolicular, pero nunca al epitelio asociado al folículo (Naukkarinen, 1982). Otros autores, por el contrario, han observado que, en embriones y pollos jóvenes, migran macrófagos desde la corteza a la médula y alcanzan la luz bursal a través del epitelio asociado al folículo (Niedorf y Wolters, 1974). La morfología de los macrófagos observados en la médula de la bolsa de Sturnus unicolor también sugiere su semejanza con los macrófagos tingibles de los centros germinales y su observación infiltrando el epitelio folicular apoya los resultados de Niedorf y Wolters (1974), si bien no se identificaron en la luz.

La ausencia absoluta de vascularización en la médula de la bolsa de Fabricio de Sturnus unicolor, es una característica común a todas las especies estudiadas hasta la fecha (Frazier, 1974; Hodges, 1974). Este fenómeno ha sido relacionado con la necesidad de un ambiente libre de antígenos para la diferenciación B (Schoenwolf, 1981), si bien, a tenor de lo anteriormente discutido respecto a la captación antigénica a través del epitelio folicular, el hecho no parece realmente relevante. De todas maneras, en la bolsa de Fabricio se ha descrito una barrera bolsa-sangre más restrictiva al paso de las macromoléculas circulantes que la existente en el timo (Davenport y Allen, 1985).

La médula y la corteza de la bolsa de Sturnus están separadas por una capa continua de células epiteliales poco diferenciadas, a tenor de su densidad electrónica y de la cantidad de tonofilamentos, que presentan, del lado cortical, una lámina basal. Tanto la lámina basal como las células epiteliales del borde córtico-medular son continuación de la basal y de las células del epitelio interfolicular, lo que permite suponer un origen común. Esta

disposición se corresponde con la observada en la bolsa del pollo (Frazier, 1974; Rose, 1979; Naukkarinen y Sorvari, 1982 b). Realmente, la naturaleza epitelial de estas células parece clara, a tenor de la presencia de desmosomas y tonofilamentos (Lupetti y cols., 1990) y, como nosotros apuntamos, un cierto grado de indiferenciación ha sido descrito para ellas en la bolsa del pollo (Frazier, 1974). Además, expresan marcadores reconocidos por anticuerpos monoclonales como B.2 (Domingo y cols., 1986) y MUI 60 (Boyd y cols., 1987), específicos de células epiteliales. Por otro lado, Boyd y cols. (1983) han aportado que las células del borde córtico-medular dan lugar, durante la embriogénesis, al componente epitelial de la médula. Sin embargo, mientras en dicho epitelio medular se expresan antígenos B-L (Naukkarinen y Sorvari b, 1982; Hoshi y cols., 1988) las células córtico-medulares son negativas para este marcador, lo que sugiere una cierta diferenciación del epitelio medular, reflejo, posiblemente, de la distinta funcionalidad de los dos tipos epiteliales.

La corteza folicular se desarrolla, al menos en pollo, más tarde que la médula y, posiblemente, no alcanza su completo desarrollo hasta un poco después de la eclosión (Boyd y Ward, 1984; García Herradón, 1987). Por otro lado, no es claro el origen de las células que forman el estroma cortical. Aunque algunos autores consideran que se forman a partir de células epiteliales de la médula (Ackerman, 1962) y, por lo tanto, tendrían un origen común, otros les asignan un origen mesenquimático (Frazier, 1974). Recientemente se ha demostrado que las células del estroma cortical de la bolsa de pollo no reaccionan con el monoclonal B.2 específico de epitelio y que, como antes indicábamos, si tiene el epitelio medular (Domingo y cols., 1986). Por otra parte, Boyd y cols. (1976), utilizando un suero específico, han demostrado la existencia de una red de fibras de reticulina relacionada con la lámina basal del borde córtico-medular y con los capilares presentes en esta zona, lo que puede ser un argumento para apoyar la presencia de células reticulares de origen mesenquimático. En la corteza de los folículos de Sturnus unicolor se pueden también apreciar algunas

fibras asociadas a los capilares del límite córtico-medular, pero no se puede establecer una clara relación de estas fibras con las células del estroma.

La presencia de macrófagos en la corteza de los folículos de la bolsa de Sturnus es también un hecho común observado en numerosos trabajos (Frazier, 1974; Hodges, 1974). Estos macrófagos presentan características muy similares a los medulares. Aunque es posible que tengan alguna relación con la diferenciación de las células B, apenas hay datos acerca de su función. De acuerdo con la hipótesis de Naukkarinen (1982) podrían ser parte del sistema del transporte de antígenos, aunque nuestros datos no permitieron evidenciar su migración desde la médula.

En nuestros resultados, los linfocitos corticales se presentan, generalmente, en grupos, manteniendo estrechos contactos entre ellos y, a veces, con algunos macrófagos, de manera muy similar a lo que ocurría en la zona periférica de la médula. Una situación similar, como ya hemos discutido más arriba, ha sido descrito por Holbrook y cols. (1977), aunque, al contrario de lo descrito por estos autores, estos contactos, en el caso de Sturnus, parecen menos desarrollados que los observados en la médula, ya que no presentan ningún tipo de diferenciación especial en las zonas de contacto. Como ya mencionamos antes, es posible que estos contactos sean expresión de algún tipo de cooperación entre las células linfoides y entre las células linfoides y los macrófagos.

Las relaciones de los linfocitos corticales con los medulares es, todavía, una cuestión sin resolver completamente. Algunos autores, basándose en evidencias ontogénicas, consideran que los linfocitos corticales son más maduros que los medulares (Houssaint y cols., 1979), mientras otros, sobre la base de la expresión de ciertos antígenos (Boyd y Ward, 1978), incluyendo la de Igs, que es negativa en linfocitos corticales (Grossi y cols., 1977; Kinkade y Cooper, 1971), consideran lo contrario. Por otra parte, aunque los dos tipos de linfocitos son positivos frente a antígenos B-L, el

hecho de que, durante el desarrollo embrionario, la expresión de estos antígenos preceda a la expresión de Ig sugiere que los linfocitos medulares son más maduros que los corticales (Hoshi y cols., 1988). Por otro lado, es frecuente la migración de linfocitos a través del borde córtico-medular (Olah y cols., 1975), algo también observado en el caso de Sturnus, pero realmente hay muchas controversias acerca de la dirección del movimiento.

Una importante diferencia entre la corteza y la médula de los folículos de la bolsa de Fabricio de Sturnus unicolor es la existencia de una importante red de capilares en la corteza y su total ausencia, como antes mencionábamos, en la médula. Los capilares corticales están situados, fundamentalmente, junto al borde córtico-medular, corriendo en paralelo a las células epiteliales, de tal manera que la lámina basal que bordea el endotelio de los vasos sanguíneos está estrechamente asociada a la lámina basal del epitelio. Esta distribución de los capilares coincide con lo observado en otras especies (Frazier, 1974; Hodges, 1974). A través del endotelio de estos capilares corticales hemos observado la migración de linfocitos. Dicha migración ha sido observada también por otros autores siendo considerada como una vía de migración a los órganos linfoides periféricos de linfocitos bursales (Clawson y cols., 1967; Holbrook y cols., 1974) aunque otros han propuesto como vía de salida de la bolsa los capilares presentes en el tejido interfolicular (Ekino y cols., 1979).

El resto de la mucosa de la bolsa de Fabricio de Sturnus unicolor está ocupado por un tejido conjuntivo interfolicular que, como en el caso del pollo (Hodges, 1974) está constituido por una red de fibras de reticulina asociada a fibrocitos.

Aparte del mantenimiento de los folículos linfoides, hay pocos datos convincentes acerca de la función de las áreas interfoliculares, aunque a tenor de su composición celular se han formulado varias hipótesis. Así, para Naukkarinen (1982), la existencia de células monocíticas y de macrófagos sugiere un papel

en el transporte antigénico. Por otro lado, los numerosos linfocitos podrían representar células en migración hasta los linfáticos que solo existen en esa zona si, como proponen Ekino y cols. (1979) ésta es la ruta de salida de los linfocitos de la bolsa, o hacia los numerosos capilares sanguíneos. La presencia de plasmáticas en esta zona ha sugerido a Dolfi y cols. (1988) que este tejido interfolicular colaboraría con el tejido linfoide difuso en la neutralización de antígenos presentes en la luz intestinal, seleccionando los que pueden alcanzar los folículos de la bolsa. Realmente es difícil abscribir una función concreta a este tejido puesto que, en realidad, sus componentes son los típicos de cualquier lámina propia intestinal y, en este sentido, es arriesgado asegurar que tenga un significado especial y específico debido a su relación topológica con los folículos de la bolsa. Por otra parte, aunque se observan granulocitos en el tejido interfolicular de la bolsa de Sturnus, son células maduras y en ningún caso hemos encontrado signos de la granulopoyesis descrita en la bolsa de pollo (Le Douarin y Houssaint, 1974; Quesada y Agulleiro, 1984).

La existencia de un tejido linfoide difuso no organizado en folículos, que ocupa parte de la pared dorsal del canal central de la bolsa de Fabricio, en el borde de ésta con el proctodeo, ha sido descrita en pollo (Oden'hal y Brazile, 1979 a, b; 1980; Naukkarinen, 1982) y en pato (Ward y Middleton, 1971). En el caso de Sturnus unicolor los acúmulos de este tipo son varios, tanto en posición dorsal como ventral, aunque siempre cerca de la cloaca y su histología es similar a la descrita en las especies mencionadas. Se trata de un estroma de células reticulares entre las que se observan células libres de naturaleza diversa: células linfoides de distintos tamaños, plasmáticas en distintos grados de desarrollo, así como macrófagos y células interdigitantes que establecen contactos con las células vecinas.

En Sturnus unicolor está irrigado por una red de vasos sanguíneos, que responden principalmente a dos modelos: por un lado hay capilares de endotelio aplanado, preferentemente situados cerca

de la muscularis, semejantes a los presentes en el tejido conjuntivo interfolicular, y por otro vénulas de endotelio alto como las de las áreas T-dependientes de los órganos linfoides periféricos de mamíferos, que se localizaban entre la masa de tejido linfoide.

Este área, que en el pollo no aparece hasta después de la eclosión (Odend'hal y Brazile, 1980) ha sido considerada como una región T-dependiente de la bolsa de Fabricio. Las características morfológicas de esta región en Sturnus unicolor apoyan también esta hipótesis, en especial la mencionada presencia de vénulas postcapilares de endotelio alto y de células interdigitantes y el patrón de distribución de fibras reticulares observadas con las tinciones argénticas. En pollo también se han demostrado vénulas postcapilares en esta zona de la bolsa (Odend'hal y Brazile, 1979 a, b; 1980; Syrjanen y Naukkarinen, 1982) y Syrjanen y Naukkarinen (1982) encontraron un aumento de la migración de linfocitos a través de tales vénulas tras inmunización anal con eritrocitos de carnero, un típico antígeno T-dependiente. En mamíferos, por otro lado, es bien conocida la localización de células interdigitantes en el timo y en las áreas T-dependientes de los órganos linfoides secundarios (Veldman y Kaiserling, 1980; Duijvestijn y Hoefsmit, 1981). En aves, como ya hemos discutido, la presencia de células interdigitantes ha sido mencionada en el timo de Sturnus vulgaris, una especie muy afín a la aquí utilizada (Kendall y Frazier, 1979). Además, Odend'hal y Player (1979) han demostrado en pollo la presencia de células T en esta región mediante tinción con ANAE y analizando el "homing" específico de timocitos autólogos marcados radiactivamente, si bien hay linfocitos B que, aparentemente, aumentan con la edad (Dolfi y cols., 1988 b).

Resulta realmente notable la distinta organización estructural y, posiblemente, funcional de estos agregados linfoides respecto a los folículos de la bolsa. En este sentido, Dolfi y cols. (1988) han enfatizado, sobre la base de analogías morfológicas, la idea de un origen ectodérmico común para la cloaca, en cuyas paredes dorsales han observado acúmulos linfoides, y el cuello de la bolsa de

Fabricio, donde se localiza el tejido linfoide difuso, mientras el resto de la bolsa sería de naturaleza endodérmica. Ello podría explicar, según estos autores, las diferencias morfo-funcionales encontradas entre los dos tipos de tejidos linfoides presentes en la bolsa de Fabricio. Así, el tejido linfoide difuso de la bolsa y los acúmulos de la cloaca, participarían conjuntamente en la producción de anticuerpos frente a antígenos locales impidiendo la llegada de antígenos al tejido folicular de la bolsa (Dolfi y cols., 1988). Si bien nuestro estudio no incluye un análisis de la ontogenia de la bolsa de Sturnus que pudiera contribuir a la confirmación de esa hipótesis, llama la atención las numerosas semejanzas morfológicas entre el tejido linfoide difuso y las tonsilas cecales, conocidas como los principales órganos productores de anticuerpos del tracto distal en aves después de la eclosión.

La existencia de una muscularis rodeando a la bolsa de Fabricio ha sido bien establecida en pollo (Jolly, 1915; Hodges, 1974), aunque existe controversia respecto a la dirección que siguen las capas de fibras musculares que la forman. En Sturnus unicolor muestran dos direcciones distintas para estas fibras que parecen corresponderse con las fibras longitudinales y circulares que forman la muscularis de otras regiones intestinales. Esta distribución se corresponde con la inicial descripción de Retterer (1985). De todas maneras, y de acuerdo con Hodges (1974), aunque está claro que existen capas musculares dispuestas en varias direcciones en la muscularis de la bolsa, es difícil establecer que es circular y que es longitudinal en un órgano que no es completamente cilíndrico. La muscularis de Sturnus, como en pollo (Hodges, 1974) está cubierta por una lámina serosa, atravesada por gruesos vasos sanguíneos que se ramifican para penetrar en el órgano y distribuirse por el tejido interfolicular, constituyendo un plexo vascular muy desarrollado.

En pollo está bien establecido el proceso de regresión natural que sufre la bolsa de Fabricio entre las 10 y las 23 semanas de vida (Wolfe y cols., 1962; Hoffman-Fezar y Lade, 1972; Yamada y cols., 1973; Glick, 1977; Naukkarinen y Sorvari, 1984). En resumen, los

cambios morfológicos que sufre la bolsa durante su involución afectan, en primer lugar, al epitelio interfolicular que sufre un proceso de plegamiento al tiempo que el tejido linfoide degenera, acompañado de un notable incremento del número de macrófagos. Cuando los nódulos han involucionado, los restos de la zona medular se transforman en quistes rodeados de células epiteliales planas que descansan sobre una lámina basal alrededor de la cual aparecen varias capas de fibroblastos (Quesada y cols., 1981).

En el caso de Sturnus unicolor, por el contrario, no hemos apreciado signos de involución, aunque en algunos ejemplares adultos ciertos folículos mostraban una médula con menor densidad linfoide y mayor número de macrófagos. Teniendo en cuenta que no hemos podido establecer exactamente la edad de nuestros ejemplares pero que, al menos una gran parte de ellos, eran adultos de más de un año, es indudable que la regresión de la bolsa de Fabricio de Sturnus unicolor, si se produce, es un proceso que tiene lugar mucho más tarde que en el pollo. Tampoco se han encontrado diferencias estacionales en la organización histológica o en la actividad celular de la bolsa, a diferencia de lo apreciado en el timo.

Consecuentemente, en términos generales, la organización histológica de la bolsa de Fabricio de Sturnus unicolor se puede considerar similar a la descrita en otras especies, en especial en pollo. Sin embargo es necesario destacar algunas cuestiones de interés: en primer lugar, la identificación, en Sturnus vulgaris, de células dendríticas similares a las de la médula de los folículos de pollo, aunque nuestra interpretación del origen y posible relación con la demás células es diferente de la apuntada por Olah y colaboradores y, en segundo lugar, la demostración de un área difusa en el "cuello" del canal que comunica a la bolsa con la cloaca, con una clara significación de zona T-dependiente, a tenor de la presencia de vénulas de endotelio alto y células interdigitantes y, por último, la presencia de macrófagos en el epitelio asociado al folículo y su continuidad, como característica distintiva respecto a la bolsa de pollo.

IV BAZO

Incluso en mayor medida que para otros órganos linfoides, los trabajos publicados sobre distintos aspectos morfológicos y funcionales del bazo de aves están, prácticamente, restringidos al pollo y solo excepcionalmente han aparecido algunos datos sobre otras especies.

El bazo de Sturnus unicolor se localiza en el lado derecho del proventrículo, al igual que en el pollo (Hodges, 1974) y en otras especies estudiadas como Molothrus ater (Ewart y McMillan, 1970). En todos los casos, está rodeado por una cápsula compuesta de dos capas de fibras cubierta de células mesoteliales. La capa más externa presenta fibras gruesas, aparentemente de colágeno, y contiene algunas células musculares lisas, mientras la más interna presenta fibras más finas, posiblemente de reticulina, y fibroblastos. Las fibras de esta última capa se continúan con las que forman el estroma del órgano. Aunque en nuestros resultados no hemos apreciado variaciones importantes en el volumen del bazo, algunos autores han resaltado la importancia de la elasticidad de la cápsula esplénica en los cambios de volumen experimentados por el bazo de aves (Fänge y Nilsson, 1985; García Herradón, 1987).

En el bazo de mamíferos, numerosas trabéculas que llevan los principales vasos sanguíneos parten de la cápsula, penetrando y distribuyéndose por todo el órgano. En aves se considera que no existen verdaderas trabéculas (Ewart y McMillan, 1970; Hodges, 1974) aunque la identificación de grandes vasos con pequeñas cantidades de tejido conjuntivo asociado ha conducido a hablar de trabéculas "dispersas" (Bradley y Grahane, 1960). La condición en el bazo de Sturnus unicolor responde a este último modelo, con los grandes vasos que penetran en el órgano asociados con tejido conjuntivo, en continuidad con el de la cápsula, pero sin que se pueda hablar, en realidad, de verdaderas trabéculas.

El esquema general de la vascularización esplénica de Sturnus unicolor, que parece determinante en la distribución histológica del tejido linfoide y permite, en primer lugar, la diferenciación de una pulpa blanca organizada alrededor de las arterias, capilares y venas, y una roja, dispuesta alrededor de los senos venosos, muestra numerosas semejanzas con el descrito en otras aves (Ewart y McMillan, 1970; Hodges, 1974; Miyamoto y cols., 1980; Olah y Glick, 1982).

Las arterias esplénicas primarias, ramificaciones de las arterias celiacas, que ganan el órgano a través del hilio, se ramifican en arterias secundarias y estas, a su vez, en terciarias o centrales, cuyo diámetro ya permite hablar de arteriolas. Dichas arteriolas pierden su condición muscular, formando capilares penicilados en los que se puede distinguir una región proximal muy corta, una porción media con epitelio cúbico, generalmente ramificada, y una zona final elipsoidal, con una gruesa vaina fibrosa con fenestraciones, similar a la descrita en el pollo por Miyamoto y cols. (1980) y Olah y Glick (1982).

El término "elipsoide" fué introducido por Muller (1970) para denominar a los nódulos celulares que rodean a las ramas terminales de las arteriolas del bazo de algunas especies, pero no todas, de vertebrados (Blue y Weiss, 1981 a). No obstante, se han empleado otros nombres para definir estas estructuras, como el de vainas de Schweigger-Seidel (Solnitzky, 1937). Además de su presencia/ausencia en distintos vertebrados, su posición dentro del órgano también muestra diferencias especie-específicas. En mamíferos, donde las arteriolas penetran en la pulpa roja incluyendo las denominadas arterias de la pulpa roja, los elipsoides aparecen como estructuras separadas de la pulpa blanca (Blue y Weiss, 1981 a, b; Buyssens y cols., 1984), mientras que en las aves, incluyendo Sturnus unicolor, aparecen colocadas alrededor de la arteria central, de la cual se derivan (Hoshi, 1972; Miyamoto y cols., 1980; Olah y Glick, 1982; Fänge y Silverin, 1985). Una localización semejante ha sido descrita en algunas especies de reptiles (Hussein y cols., 1978 a, b, 1979;

Zapata y cols., 1981) aunque en otras parecen estar ausentes (Murata, 1959; Tischendorf, 1967).

Las características ultraestructurales de las células endoteliales de los elipsoides han sido estudiadas en aves (Olah y Glick, 1982) y en numerosas especies de otros vertebrados, especialmente en mamíferos y peces teleósteos (Weiss, 1964; Hayes, 1970; Chen y Weiss, 1972, Graf y Schüls, 1979; Blue y Weiss, 1981 a) y presentan características bastante uniformes y, en general, similares a las observadas en el bazo de Sturnus unicolor, aunque nosotros no hemos observado la abundancia de filamentos citoplásmicos descrita en el citoplasma endotelial en algunas especies.

Un aspecto del endotelio de la porción central de los capilares penicilados de Sturnus unicolor es la existencia de fenestraciones en la vaina fibrosa que las rodea, a través de las cuales se extienden prolongaciones de las células endoteliales organizándose canales laberínticos debido a los numerosos microvilli que presentan estas células y que permiten un contacto directo entre la luz del capilar y los espacios intercelulares del tejido circundante. La presencia de fenestraciones y canales laberínticos en la vaina periendotelial ha sido también observada en los elipsoides esplénicos de pollo (Miyamoto y cols., 1980; Olah y Glick, 1982), mientras en mamíferos se han descrito las fenestraciones (Blue y Weiss, 1981 a) y sugerido repetidamente, pero no probado, la existencia de canales (Schweigger-Seidel, 1863; Weiss, 1962, 1964; Blue y Weiss, 1981 a), a pesar de su observación con microscopía electrónica de barrido (Ohta y cols., 1977). Por otra parte, el hecho de que colorantes, carbón, diversos microorganismos y protozoos alcancen rápidamente la pulpa roja esplénica en animales que presentan elipsoides, mientras que en aquellos que no los tienen solo pequeñas cantidades de los mismos sean capaces de llegar a ella, es un importante argumento a favor de la existencia de canales (Blue y Weiss, 1981 a).

La parte distal del capilar penicilado que, al menos en algunas ocasiones, terminaba en Sturnus unicolor en estructuras globulares similares a pequeños senos venosos, corresponden probablemente a los capilares terminales de los mamíferos. Una situación semejante ha sido descrita en el bazo de pollo (Olah y Glick, 1982), aunque Fukuta y cols. (1976) consideraron que se trataba de capilares modificados, equivalentes a los denominadas ampollas de Thoma (1895, 1924) y Mall (1900, 1902).

Si bien en la mayoría de los casos necesitan confirmación, se han propuesto muchas funciones para los elipsoides esplénicos, desde su participación en la regulación del flujo sanguíneo esplénico y en procesos de filtración, hasta un papel inmunológico relacionado con la captación de antígenos. Schweigger-Seidel (1863) propuso que el elipsoide esplénico era fundamentalmente un aparato de filtración, a tenor de su capacidad para retener sustancias que habían sido inyectadas en la arteria esplénica, lo que apoyaría, posteriormente, la identificación de numerosos macrófagos en las paredes elipsoidales del bazo de mamíferos (Miyamoto y cols., 1980; Blue y Weiss, 1981 a; Olah y Glick, 1982).

Por otra parte, la dificultad de conseguir un flujo desde la arteria hasta la vena esplénica después de perfusión, ha sido atribuida a la capacidad de los elipsoides de actuar como una válvula (vease Blue y Weiss, 1981 a). Además, la presencia de numerosos filamentos en las células endoteliales de algunas especies, aunque no en Sturnus, sugiere cierta capacidad de contracción como respuesta activa a cambios en la presión sanguínea arterial (Blue y Weiss, 1981 a) y, con ello, cierta funcionalidad en la regulación del flujo sanguíneo (Weiss, 1964). En este sentido, Miyamoto y cols. (1980) han demostrado la capacidad de los elipsoides de pollo para contraerse y Olah y Glick (1982) han apuntado que la inervación de la vaina fibrosa periendotelial de los elipsoides, un fenómeno también observado en Sturnus, pero no en mamíferos, donde solo se han observado terminaciones nerviosas en la adventicia de las arterias centrales (Reilly y cols., 1979), podría

contribuir también a la regulación del flujo sanguíneo esplénico. En cualquier caso, un papel regulador del flujo sanguíneo no excluye otras funciones, como las mencionadas de filtración y/o captación de antigénica.

La naturaleza abierta o cerrada de la circulación esplénica es un motivo de controversia en todos los vertebrados. En mamíferos, los primeros trabajos a la microscopía óptica, y algunos a microscopía electrónica de transmisión, sugirieron que la sangre alcanzaba los senos venosos de la pulpa roja a través de canales limitados por endotelio. Por el contrario, trabajos más recientes, tanto a microscopía electrónica de transmisión como de barrido indican que la sangre no llega a la pulpa roja vía vasos sanguíneos, sino que fluye a través de una red abierta de células reticulares que finalmente alcanza la pared endotelial de los senos (McCuskey y McCuskey, 1985). Incluso algunos autores han evidenciado una condición mixta, en parte cerrada y en parte abierta (Chen, 1978). Recientemente, McCuskey y McCuskey (1985) y Weiss y cols. (1985) sugerían que los capilares arteriulares se aproximaban a los senos de la pulpa roja rodeados de prolongaciones de células reticulares que se mantenían formando un canal cuando el endotelio arteriolar había desaparecido, aunque numerosos huecos en las paredes de la vaina reticular permitían el flujo de células sanguíneas. Así, estos autores apuestan por una circulación anatómicamente abierta pero funcionalmente mixta, tanto abierta como cerrada (Blue y Weiss, 1981 b; Weiss y cols., 1985).

En aves, Fukuta y cols. (1976) muestran terminaciones ampulares cerradas en los capilares penicilados, rodeadas de una red de células reticulares y fibras que son continuas con la lámina basal del epitelio y con las fibras de los cordones de la pulpa roja. No obstante, esta red presenta suficientes huecos como para permitir el paso de células y por lo tanto permitiría una circulación abierta. Sin embargo, estos mismos autores (Fukuta y cols., 1969) y, posteriormente, Miyamoto y cols. (1980) han sugerido, observando a la microscopía electrónica de transmisión y

de barrido, continuidad entre el endotelio de los capilares y el de los senos venosos, y por tanto circulación cerrada, aunque no descartan que pueda existir flujo sanguíneo a través de las fenestraciones de los elipsoides. Una continuidad semejante han observado Olah y Glick (1982) mediante perfusión. Junto a estas observaciones, nuestros resultados suponen un importante argumento de que la circulación en el bazo de las aves es histológicamente cerrada, aunque los capilares penicilados poseen fenestraciones y canales que pueden permitir el flujo de elementos sanguíneos entre las células reticulares del elipsoide.

Por lo que se refiere a la circulación en la pulpa roja, aunque Fukuta y cols. (1976) niegan la existencia de verdaderos senos venosos en la pulpa roja del pollo, apuntando la existencia de venas primordiales, su presencia ha sido demostrada por otros autores, tanto a la microscopía óptica (Taliaferro y Taliaferro, 1955; Lucas y Jamroz, 1961) como a la microscopía electrónica (Olah y Glick, 1982). En general, la estructura y disposición de las células endoteliales que forman las paredes de los senos venosos de Sturnus unicolor coincide con la descrita en estos trabajos y con la que se ha observado en la pulpa roja de mamíferos (Blue y Weiss, 1981 b). También se ha demostrado en mamíferos migración celular a través de las paredes de los senos venosos, probablemente en las zonas de contacto de las prolongaciones de las células endoteliales, donde las células reticulares y la membrana basal que rodea al endotelio presentan discontinuidades. En estos puntos las células sanguíneas "presionan" sobre el endotelio y separan las prolongaciones de las células endoteliales, penetrando en el seno (Blue y Weiss, 1981 b). Una migración semejante se puede asumir en la pulpa roja esplénica de Sturnus unicolor a partir de nuestros resultados. De acuerdo con su localización, los senos venosos del bazo de Sturnus confluyen en venas subcapsulares o en venas más centrales que acompañan a las arterias. Finalmente, las venas subcapsulares forman venas radiales que terminan, junto a las más centrales, en una vena central única que abandona el bazo por la zona hiliar. Este modelo de vascularización venosa es semejante al

descrito en otras especies de aves (Ewart y McMillan, 1970; Hodges, 1974; Miyamoto y cols., 1980; Olah y Glick, 1982).

Aunque en algunos vertebrados inferiores la organización del tejido linfoide alrededor de las arterias es escasa, presentando unicamente acúmulos linfoides periarteriolas poco definidos, como en teleosteos (Secombes y Manning, 1980; Zapata, 1982), anfibios urodelos (Ardavín, 1980), anfibios cecílidos (Welsch y Storch, 1982; Zapata y cols., 1982) y algunos anfibios anuros (Cooper, 1976), en el resto de los vertebrados existe una marcada tendencia a organizar el tejido linfoide de una manera más definida, alrededor, exclusivamente, de los vasos arteriales, como es el caso de elasmobranchios (Zapata 1980 a), algunos anuros como Xenopus laevis (Baldwin y Cohen, 1981; Baldwin y Sminia, 1982), Bufo calamita (Barrutia y cols., 1983 b) y Bufo bufo (Olazabal y cols., 1983) que se generaliza en los reptiles, con excepción de los ofidios (Murata, 1959; Zapata y cols., 1981; Kroese y van Rooijen, 1982; Leceta y Zapata 1992), en las aves (Hodges, 1974; Olah y Glick, 1982) y en los mamíferos (Blue y Weiss, 1981 c; Eikelenboom y cols., 1985).

En Sturnus unicolor, al igual que en pollo (Olah y Glick, 1982; Eikelenboom y cols., 1983) y en el bazo de algunos reptiles (Zapata y cols., 1981; Kroese y van Rooijen, 1983) se pueden distinguir dos compartimentos principales en la pulpa blanca esplénica, el tejido linfoide periarterial y el tejido linfoide perielipsoidal. En mamíferos existe un tejido linfoide periarterial rodeado por una zona marginal funcionalmente diferente, pero los elipsoides no presentan un tejido linfoide específico organizado a su alrededor (Blue y Weiss, 1983; Eikelenboom y cols., 1985).

La organización histológica y la composición celular del tejido linfoide periarteriolar del bazo de Sturnus unicolor parece semejante a la descrita en mamíferos (Blue y Weiss, 1983; Eikelenboom y cols., 1985) y en la tortuga Mauremys caspica (Zapata y cols., 1981; Leceta y Zapata, 1991). Su estroma de soporte está constituido por dos tipos de células reticulares a tenor de su

densidad electrónica y frecuencia de asociación con fibras reticulares, si bien puede tratarse de dos estadios funcionales de un único tipo celular (Galindo e Imaeda, 1962). En general, la naturaleza fibroblástica de estas células reticulares ha sido asumida por la mayoría de los autores, si bien Saito (1977) aportó para ellas un origen fibro-muscular a tenor de la presencia de abundantes filamentos en su citoplasma y de su capacidad para organizar hemidesmosomas. Aunque en Sturnus unicolor las células reticulares presentan numerosos filamentos citoplásmicos, especialmente las de mayor densidad electrónica, nunca hemos observado hemidesmosomas y, en nuestra opinión, su naturaleza fibroblástica está fuera de dudas, si bien la presencia de algunos elementos fibro-musculares en el estroma esplénico puede estar perfectamente justificada por la notable capacidad de contracción que exhibe el bazo.

En los huecos de este estroma se localizan las células libres, tanto linfoides como no linfoides, siguiendo un patrón de distribución posiblemente bien definido, aunque menos conocido que en el caso de mamíferos, donde la inmunolocalización de marcadores específicos, especialmente para las subpoblaciones T y B ha permitido diseccionar muy precisamente la citoarquitectura del tejido linfoide esplénico (Eikelenboom y cols., 1985). De acuerdo a estos datos, el tejido linfoide periarteriolar del bazo de mamíferos parece ser predominantemente T-dependiente. También en pollo, la utilización de antisueros (Hoffmann-Fezer y cols., 1977) y, más recientemente, de anticuerpos monoclonales (Boyd y cols., 1988; Vainio, 1987) ha demostrado un predominio de células T en esta región esplénica, si bien también se identifican linfocitos B (Hoffmann-Fezer y cols., 1977; Rompannen y Sorvari, 1981). Aunque en el caso de Sturnus no existen reactivos que permiten realizar estudios similares, el patrón de distribución de fibras de reticulina, un parámetro que, como ya hemos mencionado, ha sido también utilizado en la definición de áreas T y B en los órganos linfoides periféricos de mamíferos, sugiere que la región periarteriolar del bazo de Sturnus unicolor es un área T

dependiente, algo ya apuntado en algunos reptiles (Zapata y cols., 1981; Kroese y van Rooijen, 1983; Leceta, 1984; Leceta y Zapata, 1991).

En cuanto a la presencia de linfocitos B y células plasmáticas en esta región, un hecho que en reptiles fue considerado como un rasgo primitivo (Leceta y Zapata, 1991), también ha sido puesta de manifiesto en la región periarteriolar del bazo de mamíferos (Veerman, 1975; van Ewijk y cols., 1977; Eikelenboom y cols., 1982, 1985). La zona externa de esta región es conocida por presentar células formadoras de anticuerpos tras inmunización primaria con antígenos T-dependientes (por ejemplo, eritrocitos de carnero) o T-independientes (LPS) (Eikelenboom y cols., 1982; Sminia y Jeuse, 1982), si bien posiblemente representa una población en tránsito desde la zona marginal, una región B-dependiente por donde llegan los antígenos al tejido linfoide del bazo de mamíferos (Niewenhuis, 1971; Veerman y van Ewijk, 1975; 1976).

La población libre no linfoide del tejido perielipsoidal del bazo de Sturnus unicolor, constituido fundamentalmente por macrófagos y células interdigitantes, también ayuda, indirectamente, a definir dicha región como T-dependiente.

La presencia de macrófagos en el tejido linfoide periarterial de mamíferos es un hecho perfectamente establecido. Aunque su número es mayor en la vaina más externa, algunos macrófagos son perfectamente identificables también en la zona interna de este tejido (Veerman y van Ewijk, 1975; Eikelenboom y cols., 1985). También Olah y Glick (1982) han descrito macrófagos en el tejido linfoide periarterial del pollo.

Como ya hemos mencionado, las células interdigitantes son elementos constantes del timo y de las áreas T-dependientes de los órganos linfoides periféricos de mamíferos (Veermann, 1974), relacionados en origen con la línea monocítica y que probablemente participen en la presentación de antígenos a las células T próximas

(Veldman, 1970; van Ewijk y cols., 1977; Janossy y cols., 1980; Eikelenboom y cols., 1985), con las que establecen distintos tipos de contactos a nivel superficial (Veerman y van Ewijk, 1975; Brelinska y Pilgrim, 1983).

En el bazo de vertebrados no mamíferos se han descrito, aparte de en Sturnus, en el sapo Bufo calamita (Barrutia y cols., 1985) y en Mauremys caspica (Leceta y Zapata, 1991). En pollo, Olah y Glick (1982) consideran que existe una célula equivalente proveniente de un precursor procedente del tejido linfoide perielipsoidal (ver luego), mientras Eikelenboom y cols. (1983) señalan únicamente la existencia de células con capacidad fagocítica. En este sentido, nuestros resultados demuestran una mayor capacidad fagocítica de las células interdigitantes de Sturnus que la descrita en la mayoría de los mamíferos, excepto en rata, donde solo en condiciones de recuperación, tras intensa degeneración del tejido linfoide, se han descrito células interdigitantes fagocíticas (Duijvestijn y cols., 1982). También las células interdigitantes de reptiles parecen mostrar mayor capacidad fagocítica que las de mamíferos (Leceta y cols., 1984; Leceta y Zapata, 1991).

Podemos concluir, a tenor de estos resultados, que el tejido linfoide periarteriolar del bazo de Sturnus unicolor es estructural y, posiblemente, funcionalmente equivalente del tejido linfoide periarteriolar descrito en algunos reptiles y en la zona más interna de la vaina linfoide periarteriolar de los mamíferos.

Formando parte del tejido linfoide periarterial, pero claramente separados del resto del tejido por una cápsula conectiva, el bazo de Sturnus unicolor muestra centros germinales que se disponen predominantemente cerca de las ramificaciones arteriales. En similar posición se han descrito centros germinales en el bazo de pollo (White y cols., 1970; Hoshi, 1972; Hodges, 1974; Olah y Glick, 1982) y de otras aves (Ewart y McMillan, 1970; Fange y Silverin, 1985). A tenor de nuestros resultados, la morfología de estos centros germinales encapsulados es similar en todas las especies de

aves estudiadas, si bien en pollo (Hoshi, 1972; Olah y Glick, 1982), como en Sturnus, no se han observado capilares en su interior, a diferencia de lo que ocurre en mamíferos, mientras Fange y Silverin (1985) los describen en los centros germinales de Ficedula hypoleuca.

El estroma de los centros germinales del bazo de Sturnus unicolor está formado por células reticulares oscuras cuya ultraestructura es semejante a las que forman el estroma de soporte del resto del tejido linfoide periarteriolar, aunque su asociación con fibras es más infrecuente. En los huecos de este estroma linfocitos pequeños, medianos y grandes, estos últimos frecuentemente en división, eran las células más abundantes. aunque los linfocitos pequeños aparecen en mayor proporción en la zona periférica del centro germinal, no se puede identificar una corona de células pequeñas similar a la descrita en los centros germinales de mamíferos (Nieuwenhuis y Opstelten, 1984). Esta organización de las células linfoides en los centros germinales de Sturnus unicolor es similar a la observada en pollo (Hoshi, 1972; Olah y Glick, 1982) y representa otra diferencia morfológica con respecto a la organización estructural de los centros germinales de mamíferos.

En mamíferos, la mayoría de los linfocitos presentes en los centros germinales son células B, aunque se ha demostrado la presencia de una pequeña proporción de linfocitos T (Nieuwenhuis y Opstelten, 1984). En aves, y más concretamente en pollo, la incapacidad de formar centros germinales tras bursectomía, sugirió que estas estructuras eran básicamente áreas B-dependientes (Cooper y cols., 1967), si bien estudios más recientes han demostrado, in situ, mediante heterosueros específicos la presencia de células T (Boyd y Ward, 1978).

Al igual que en mamíferos, tanto nuestros resultados en Sturnus como los de otros autores (Eikelenboom y cols., 1983) identifican macrófagos de cuerpos tingibles en los centros germinales esplénicos. Además, los restos de células linfoides

observadas en su citoplasma sugieren que, al igual que en los centros germinales de mamíferos (Nieuwenhuis y Opstelten, 1984) estas células funcionan en la eliminación de células B que acontece en las respuestas secundarias durante el proceso de maduración de la afinidad de los receptores antigénicos.

La situación es menos clara en el caso de las células foliculares dendríticas, especialmente en lo que hace referencia a su origen y a su papel en la captación de complejos inmunes. En mamíferos, las células foliculares dendríticas son elementos con largas prolongaciones que organizan una compleja red en la zona más clara de los centros germinales, donde interaccionan con células linfoides, no tienen actividad fosfatasa ácida (Eikelenboom, 1978 a, b), no son fagocíticas (Nieuwenhuis y Opstelten, 1984) y su principal capacidad es la de retener complejos antígeno-anticuerpo (Szakel y cols., 1989; Tew y cols., 1990). Su origen no está claramente establecido, habiéndose apuntado que podrían originarse a partir de células del estroma de los folículos primarios (Hoefsmit, 1975; Heuserman y cols., 1980) a partir de células dendríticas relacionadas con células interdigitantes (Chen y cols., 1978) y a partir de células monocíticas circulantes en la linfa aferente, que alcanzan los ganglios linfáticos via el seno subcapsular (Szakel y cols., 1989; Tew y cols., 1990).

La presencia de células con capacidad para retener antígenos fue demostrada en primer lugar por White (White y cols., 1970; White y cols., 1975) utilizando albúmina de suero humano, confirmandose después y describiéndose sus características ultraestructurales que demuestran que, a diferencia de mamíferos poseen actividad fosfatasa ácida y prolongaciones más cortas y anchas (Olah y Glick, 1982; Glick y Olah, 1984; Eikelenboom y cols., 1983). También en el proceso de captación de antígenos, y en el papel jugado en dicho proceso por las células foliculares dendríticas, se han descrito importantes diferencias entre aves y mamíferos. En el pollo, aparentemente la captación de complejos inmunes y de material inerte (carbón) sigue idéntico patrón, a diferencia de lo que sucede en

mamíferos, inmediatamente después de ser inyectados, observándose, algunos días después, un patrón de distribución distinto. Eikelenboom y cols. (1983) consideran que, tanto complejos inmunes como partículas no antigénicas, son segregados inespecíficamente en la periferia de las vainas elipsoidales, desde donde se distribuyen por simple difusión a otros compartimentos esplénicos. Por el contrario, White y cols. (1970), sugirió que células no linfoides captaban los complejos inmunes en la periferia de las vainas elipsoidales, migrando, a continuación a los folículos primarios, donde se convertirían en células foliculares dendríticas. En este sentido, Olah y cols. (1984) identificaron estos precursores en las vainas elipsoidales como las denominadas células asociadas a los elipsoides, que no pueden discriminar entre sustancias inertes e inmunógenos, pero que entran a la circulación sistémica y actúan como transportadores de antígenos. Según estos autores, las células asociadas con los elipsoides abandonan rápidamente éstos tras estimulación con antígenos (Olah y cols., 1984) o materiales no antigénicos como carraginata (Olah y cols., 1981) o carbón (Olah y Glick, 1982), migrando a la pulpa roja y de ahí a la circulación, donde ultraestructuralmente recuerdan a monocitos, y al tejido linfóide periarteriolar, bien directamente o tras abandonar nuevamente la circulación y, desde ahí, finalmente, a los centros germinales. Estos mismos autores propusieron con posterioridad que en el mesénquima de la bolsa de Fabricio de embriones de 11-14 días habría precursores para estas células (Glick y Olah, 1987). Previamente habían resaltado que la bursectomía impedía a estas células la captación de carbón en el bazo y restringía su capacidad de migración, sugiriendo además que el descenso en el número de centros germinales tras bursectomía se debía, realmente a una alteración en el funcionamiento de estas células dendríticas asociadas a los elipsoides (Olah y cols., 1982). Todos estos resultados, y las relaciones entre células de la bolsa y de los distintos compartimentos del bazo de pollo han sido, sin embargo fuertemente criticados por Jeurissen y cols. (1989 a), quienes utilizan una batería de anticuerpos monoclonales contra células de la estirpe monocito/macrófago para analizar las reacciones entre

distintas células no linfoides de los órganos linfoides periféricos de pollo.

Las células foliculares dendríticas de los centros germinales del bazo de Sturnus unicolor son ultraestructuralmente semejantes a las descritas en pollo, por lo que, supuestamente, deben participar también en la retención de complejos inmunes, si bien nuestro estudio no aporta información acerca de su origen. Aunque en las áreas perielipsoidales hemos observado células ultraestructuralmente semejantes a las descritas por Olah y Glick (ver luego) nada en nuestro estudio hace suponer su relación con las foliculares dendríticas de los centros germinales. Por otro lado, las imágenes de las células interdigitantes inmaduras en aparente migración a través de la cápsula de los centros germinales de Sturnus sugieren, indirectamente, su participación en el transporte de antígenos, pero también es difícil asegurar su relación con las foliculares dendríticas. Consecuentemente, son necesarios nuevos estudios para aclarar el papel jugado por las distintas células linfoides y no linfoides en la captación y en el procesamiento de antígenos durante las respuestas inmunes primarias y secundarias que acontecen en el bazo de aves.

El tercer compartimento de la pulpa blanca esplénica de Sturnus unicolor está constituido por el tejido linfoide que rodea a los elipsoides o tejido linfoide perielipsoidal. Aunque, en general, los estudios referidos a esta zona del bazo, la mayoría realizados al microscopio óptico (Hoshi, 1972; Fange y Silverín, 1985), se han centrado en el tejido que envuelve a los elipsoides, recientes estudios ultraestructurales han puesto de relieve el importante papel inmunológico que parecen desempeñar algunas células presentes en los mismos elipsoides (Olah y Glick, 1982; Eikelenboom y cols., 1983; Glick y Olah, 1984).

Con respecto a los elipsoides propiamente dichos, en Sturnus unicolor, sus elementos característicos eran una laxa red de células reticulares electrolúcidas, sus fibras asociadas, dispuestas en dos

vainas fibrosas, y células libres, principalmente macrófagos, células interdigitantes maduras e inmaduras, y células de aspecto dendrítico con cortas prolongaciones citoplásmicas.

La presencia de macrófagos en las vainas elipsoidales ha sido considerada un hecho distintivo de los elipsoides del bazo de mamíferos, hasta el punto de proponerse para estas estructuras el nombre de vainas de macrófagos periarteriolas (Blue y Weiss, 1981 a). Ya hemos mencionado distintas evidencias, desde Schweiger-Seidel (1863) que demostraban la capacidad de los elipsoides para eliminar distintas partículas, como células sanguíneas, en especial eritrocitos y plaquetas, dióxido de torio, etc. (Blue y Weiss, 1981 a). En cuanto al origen de estas células, Blue y Weiss (1981 a) han considerado que se trata de una población de macrófagos residentes en el bazo, mientras Schliuns y Graf (1976) señalan para ellos distintas capacidades enzimáticas respecto de los macrófagos de la pulpa roja en el bazo de los teleosteos.

Curiosamente, aunque varios autores han sugerido que los elipsoides esplénicos de aves también podían desempeñar un papel en la filtración de la sangre (Olah y Glick, 1982) y, de hecho, se ha confirmado su capacidad para retener carbón (Fukuta y cols., 1969) y algunos microorganismos (Taliaferro y Taliaferro, 1955), no se han descrito macrófagos en las paredes elipsoidales, algo claramente puesto de manifiesto en Sturnus. Recientemente, Jeurissen y cols. (1989 a), utilizando el anticuerpo monoclonal ChNL-68, que reconoce células de la línea monocito-macrófago de pollo, identificaron células perielipsoidales que reaccionaban con esta molécula y mostraban capacidad para pinocitar tinta china y fijar Ficoll-FITC. Parece obvio que se trata o bien de células macrofágicas similares a las observadas a la microscopía electrónica en Sturnus unicolor o de células dendríticas implicadas también en el procesamiento de antígenos (ver luego). Por otro lado, un aspecto interesante observado en el citoplasma de estos macrófagos es la presencia de restos de eritrocitos y de barras y glóbulos cristalinos, cuya cantidad y tamaño correlacionan con el tamaño de los elipsoides,

reflejando, posiblemente, la actividad fagocítica desarrollada por la vaina elipsoidal.

La ultraestructura de estas inclusiones recordaba a la ya descrita en macrófagos de la médula osea y que de nuevo veremos en la pulpa roja esplénica. En todos los casos, estas estructuras parecen relacionarse con la actividad eritrolítica de estos macrófagos y, posiblemente, representen acúmulos de hierro o hemosiderina. Llama la atención que estas estructuras tan características no hayan sido descritas en el bazo de otras aves, e incluso en mamíferos, donde la capacidad de ingerir eritrocitos y plaquetas por células macrofágicas de las vainas perielipsoidales ha sido repetidamente reconocida, sin embargo, no se han encontrado depósitos de hemosiderina (Blue y Weiss, 1981 a). Parece oportuno sugerir que esta fuerte actividad eritrofágica de los macrófagos perielipsoidales de Sturnus unicolor podría estar relacionada con el ciclo de vida del animal que, como ya hemos mencionado en el caso del timo, le lleva a necesitar fuertes demandas de eritrocitos, cuyo destino final no es claramente conocido. No obstante, a diferencia de lo mostrado en timo, no hemos podido establecer una correlación directa entre actividad de los macrófagos perielipsoidales, marcada por el grado de desarrollo de los glóbulos y agujas cristalinas, y el ciclo de vida del animal. Ello puede explicarse, no obstante, por dos hechos no excluyentes entre sí. En primer lugar los eritrocitos producidos en el timo no podíamos saber cuando salían del órgano a la circulación y ni tan siquiera si lo hacían, consiguientemente no conocemos cual es la vida media de estos eritrocitos y cuando serán fagocitados y eliminados. Por otro lado, habría que pensar que, en cualquier caso, el aumento de la demanda de sangre que conduce a la aparición de eritropoiesis intratímica no habrá de producir un aumento de los macrófagos repletos de hemosiderina en bazo y médula ósea hasta un cierto tiempo después, no precisable por desconocer la vida media de estas células en Sturnus, cuando estos eritrocitos sean eliminados.

La presencia de células interdigitantes en los elipsoides no ha sido observada en el bazo de aves, pero ha sido descrita en los del bazo de caballo (Tablin y Weiss, 1983), asignándosele entonces una función de cooperación con los macrófagos en la presentación antigénica. Por otro lado, la observación de células interdigitantes inmaduras en esta región esplénica, con características cercanas a las de los monocitos, sugiere que los elipsoides podrían ser un punto de llegada de células circulantes que, al abandonar el flujo sanguíneo, diferenciarán en células de esta línea. En la zona marginal, una región del bazo de mamíferos que guarda cierta relación filogenética, como luego se discutirá, con el tejido perielipsoidal, de Cárdenas (1987) encontró también células prointerdigitantes migrando a zonas más profundas de la pulpa blanca del bazo de hamster.

Como ya se ha mencionado, White y cols. (1975) sugirieron la presencia de células captadoras de antígenos en los elipsoides del bazo de pollo. Posteriormente, dichas células con capacidad de captación de complejos inmunes fueron caracterizadas ultraestructuralmente por Olah y Glick (1982) y Eikelenboom y cols. (1983), dándoles los primeros el nombre de células asociadas al elipsoide. Dichas células parecían constituir una población heterogénea desde el punto de vista ultraestructural, en el sentido de que las más próximas al endotelio del capilar eran redondeadas y las más externas fusiformes, más irregulares y con gránulos citoplásmicos mayores.

La tercera población de células no linfoides observada en las paredes elipsoidales de Sturnus unicolor muestra características ultraestructurales similares, si bien nosotros no somos capaces de distinguir dos poblaciones estructuralmente distintas, y ocupan una posición topológica ideal para la captación de antígenos. En este sentido, los autores antes mencionados consideraron, con independencia del origen y posibles vías de diferenciación, que algunos les adjudicaron y que ya hemos discutido, que estas células eran equivalentes de los metalófilos marginales (Dijkstra y cols.,

1985; Eikelenboom y cols., 1985; Matsuno, 1986), un tipo de macrófago que se localiza específicamente en la zona marginal del bazo de mamíferos y participa en la captación de antígenos, principalmente T-independientes tipo 2 (Humphrey, 1981; van Ewijk y Nieuwenhuis, 1985). En pollo, algunas células de la región perielipsoidal positivas para el monoclonal ChNL-68 han sido consideradas también equivalentes a los metalófilos marginales de mamíferos (Jeurissen y cols., 1989). Es difícil asegurar, como antes apuntábamos, si estas células corresponden a los macrófagos perielipsoidales con fuerte capacidad eritrofágica o a estas células dendríticas, que más bien parecen procesadoras de antígenos o de complejos inmunes, a tenor de que este monoclonal permite solamente distinguir células pertenecientes a la serie monocito/macrófago, a la cual probablemente pertenecen tanto los macrófagos perielipsoidales como las células dendríticas asociadas al elipsoide. No obstante, otras características de las células ChNL-68 positivas, como una escasa capacidad de fagocitosis y la posibilidad de captar FICT-Ficoll, apoyan, más bien, una relación con las células dendríticas.

Por lo que se refiere al tejido linfoide perielipsoidal, que en Sturnus se disponía formando dos o tres capas de células, ha sido repetidamente descrito en pollo (Nagy, 1970; Hoshi, 1972; Hodges, 1974; Olah y Glick, 1982) y otras especies de aves (Fänge y Silverin, 1985) y también en el bazo de algunos reptiles (Zapata y cols., 1981; Kroese y van Rooijen, 1982; Leceta y Zapata, 1991). Dada la localización de los elipsoides en el bazo de Sturnus, gran parte del tejido linfoide perielipsoidal contacta con el tejido linfoide periarteriolar, alcanzando entonces un importante desarrollo. Por otra parte, las zonas de contacto con la pulpa roja mostraban un escaso o nulo desarrollo, si bien cuando algunos pequeños senos de la pulpa roja penetraban entre elipsoides y tejido periarterial, el desarrollo del tejido linfoide perielipsoidal era nuevamente considerable.

Tanto los datos obtenidos en animales bursectomizados

(Sugimura y Hashimoto, 1980) como el análisis in situ de las poblaciones linfoides existentes (Hoffman-Fezer y cols., 1977; Boyd y Ward, 1978; 1984) demuestran que el tejido linfoide perielipsoidal es un área B-dependiente del bazo. En Sturnus, el análisis ultraestructural permite la identificación de una población celular homogénea de tamaño mediano, similar a la descrita en pollo por Hoshi (1972) y que Jeurissen y cols. (1988 a) identificaron como una población de células B jóvenes, IgM superficial positivas. También en esta zona nuestros resultados demuestran una importante actividad plasmacelular coincidiendo con la descrita en pollo (Hoshi, 1972; Olah y Glick, 1982) y con la identificación a microscopía óptica de numerosas células pironinófilas en el tejido perielipsoidal de Ficedula hypoleuca (Fange y Silverin, 1985). En este sentido, Hoshi (1982) apuntó la existencia de una actividad generadora de células plasmáticas independiente de los centros germinales en la zona perielipsoidal del bazo de pollo.

A tenor de todos estos resultados, tanto la organización histológica como la localización dentro del órgano y los componentes celulares linfoides y no linfoides nos llevan a apuntar una relación entre el área perielipsoidal del bazo de aves y la zona marginal del bazo de mamíferos. En este sentido, recordemos que, en mamíferos, la zona marginal es el tejido limitante entre pulpa blanca y pulpa roja que ha sido implicado en la captación, procesamiento y distribución de antígenos que alcanzan el bazo a través del seno marginal. Aunque presenta algunas variaciones especie específicas, en general está formado por un estroma reticular donde residen macrófagos marginales y metalófilos, células linfoides, principalmente linfocitos B y otras células sanguíneas en migración (Blue y Weiss, 1981 a).

Cerrando el capítulo de la pulpa blanca, el tejido linfoide perivenoso de Sturnus unicolor, al igual que se ha descrito en el bazo de pollo (Hoshi, 1972), muestra una organización histológica semejante a la ya discutida en el tejido linfoide periarteriolar, por lo que no merece nueva atención.

La organización histológica de la pulpa roja de aves sigue el modelo clásico de senos venosos separados por cordones celulares. Tanto nuestros resultados como los de Olah y Glick (1982) en bazo de pollo perfundidos confirman la existencia de dichos senos, si bien Fukuta y cols. (1976) apuntaron que realmente no existen senos venosos en bazo de pollo sino venas primordiales. También la ultraestructura de las paredes de los senos de Sturnus, sobre la base de células endoteliales aplanadas, que muestran uniones celulares y una lámina basal, coincide con anteriores descripciones de la pulpa roja de pollo (Olah y Glick, 1982) y mamíferos (Blue y Weiss, 1981 c). Los cordones celulares están formados por una estructura reticular con elementos muy ramificados y fibras asociadas, en una organización semejante a la descrita en mamíferos, si bien en algunos de éstos se describen esporádicas células musculares lisas (Blue y Weiss, 1981 c) que nosotros no hemos observado. También se han descrito fibras amielínicas que podrían contribuir a la contracción de la red reticular de la pulpa roja (Blue y Weiss, 1981 c).

Entre los huecos de la red estromática de la pulpa roja de Sturnus unicolor aparecen linfocitos, macrófagos, granulocitos y numerosas células plasmáticas que podrían representar un flujo celular desde los capilares penicilados a los senos venosos y posterior extravasación. En el citoplasma de los macrófagos abundan los restos celulares densos a los electrones y las inclusiones cristalinas, similares a las descritas en los macrófagos perielipsoidales y en aquellos de la médula ósea. Macrófagos con inclusiones cristalinas se han descrito en el bazo de ratón (Sasaki y cols., 1983; Marshall, 1987) y de rata y conejo (Simon, 1980) y, en general, se consideran consecuencia de la eliminación de todo tipo de células sanguíneas, en especial eritrocitos y granulocitos "filtrados" en la pulpa roja esplénica (Simon, 1980).

Las células linfoides presentes en la pulpa roja se han identificado como células T, aunque también existen linfocitos B (Hoffman-Fezer y cols., 1977). Datos recientes confirman que la

mayoría de estas células T corresponden a linfocitos δ positivos (células TCR 1^+) a diferencia de los presentes en la zona periarteriolar de la pulpa blanca que corresponden a células $\delta\delta$ (Bucy y cols., 1988). Además, como en Sturnus unicolor, las células plasmáticas, tanto maduras como inmaduras, son un componente habitual de los cordones de la pulpa roja de pollo (Warner y Szenberg, 1964) que aumentan considerablemente en animales infectados experimentalmente (Taliaferro y Taliaferro, 1955; Lucas y Jamroz, 1961). En algunas ocasiones se observaron imágenes de células plasmáticas cargadas de cuerpos de Russell que representan células de Mott que aparecen en mamíferos en distintas condiciones patológicas, en los que las inmunoglobulinas se acumulan en las cisternas dilatadas del retículo endoplásmico rugoso (Alanen y cols., 1985). No conocemos si en Sturnus la presencia de estas células representa una condición patológica, pero si podemos señalar que estas células son frecuentes en órganos linfoides con una fuerte actividad plasmocitopoyética en vertebrados no mamíferos aparentemente normales.

Finalmente, Fange y Silverin (1985) han descrito importantes variaciones en el tamaño y la estructura histológica del bazo de Fidecula hypoleuca en relación con el ciclo reproductor de estas aves, pero sin analizar la posible existencia de variaciones hormonales. Estas modificaciones, que sugieren un aumento de la actividad esplénica durante la reproducción, afectan tanto a la pulpa blanca (número de centros germinales, tamaño de los elipsoides y características del tejido linfoide perielipsoidal) como a la pulpa roja. En nuestros resultados, aunque hemos observado variaciones en algunas características del bazo, como las ya discutidas en el caso de los elipsoides, hemos de confirmar todavía su verdadera relación con el ciclo de vida de Sturnus unicolor.

De todo lo anterior se puede concluir que la organización del bazo de Sturnus unicolor es similar a la del bazo de las demás aves estudiadas, presentando algunas diferencias importantes con el bazo de los mamíferos como la presencia de un tejido linfoide asociado a

los elipsoides. En este sentido muestra mayores semejanzas con la mayoría de los reptiles. Asimismo, la existencia de una circulación histológicamente cerrada, aunque funcionalmente abierta que confirman nuestros resultados, ha sido descrita en pollo y en algunos mamíferos.

También el carácter de zona T dependiente del tejido linfoide periarteriolar del bazo de Sturnus unicolor, confirmado por sus características ultraestructurales, así como la presencia de centros germinales y las características de éstos, son semejantes a lo descrito en otras aves.

En general, la estructura de los elipsoides de Sturnus unicolor es semejante al de los del bazo de pollo, llamando la atención la existencia de macrófagos, en algún momento con fuerte actividad eritrolítica, y de células interdigitantes, que no han sido observadas en el bazo de pollo aunque si en el de mamíferos. Además está presente otro tipo celular de aspecto dendrítico similar al ya descrito por Olah y Glick (1982) en pollo. Todas estas características apoyan el importante papel que se ha atribuido a estas áreas en la captación de antígenos.

El tejido linfoide perielipsoidal del bazo de Sturnus unicolor es bastante similar al descrito en pollo y en reptiles, siendo importante resaltar que, de acuerdo con su organización histológica, se puede apuntar una relación entre este área y la zona marginal del bazo de mamíferos, algo ya insinuado por Jeurissen y cols., (1988) en pollo.

En la pulpa roja del bazo de Sturnus unicolor se confirma la existencia de verdaderos senos venosos, con una estructura similar a la descrita en pollo y en mamíferos, resaltando, además, la actividad "filtradora" de los macrófagos presentes en los senos así como la existencia de células linfoides y una posible actividad plasmocitopoyética.

V TONSILAS CECALES

La mucosa intestinal, como cualquier limitante entre el interior y el exterior corporal, recibe una abundante y constante estimulación antigénica. En este sentido, además de actuar como una barrera mecánica inespecífica, la mucosa contiene acúmulos linfoides que responden específicamente a los antígenos. En mamíferos este tejido linfoide constituye acúmulos linfoides dispersos a todo lo largo del tracto digestivo o se estructura en órganos concretos como las placas de Peyer, el apéndice y las tonsilas. El conjunto representa el denominado tejido linfoide asociado al tubo digestivo (GALT).

La situación en aves es semejante. A lo largo del tracto digestivo se identifican agregados linfoides difusos y se han descrito órganos específicos como el divertículo de Merkel (Olah y Glick, 1984; Jeurissen y cols, 1989 b), las placas de Peyer (Befus y cols., 1980), las tonsilas cecales (Olah y cols., 1984), y los agregados linfoides del coprodeo (Bryant y cols., 1973).

Además el epitelio intestinal de aves, como el de mamíferos, está fuertemente infiltrado de células que, de acuerdo con Jeurissen y cols. (1989 b), comprenden tanto linfocitos T como células B, a diferencia de la situación en mamíferos, donde el predominio corresponde, mayoritariamente a linfocitos T. También se han descrito células granulares cuya actividad funcional las asocia con células NK (Chai y Lillehoi, 1988).

Centrándonos en el caso de las tonsilas cecales, las bolsas cecales de las aves constituyen dos apéndices ciegos situados en la zona de unión del intestino con el recto, cuya longitud y organización varía considerablemente entre unas y otras especies. Mientras en el pollo son excepcionalmente largas, huecas y en su mayor parte comparables estructuralmente al resto del intestino, en

otras especies, como, por ejemplo, en paloma, son muy cortas, angostas y de aspecto glandular (Magnan, 1911). Además, algunas especies pueden carecer de una (somormujo y garza) o de ambas (papagayos y algunas especies carnívoras) (King y Mc Lelland, 1975).

Posiblemente las bolsas cecales tuvieran una función digestiva ya que en pollo se produce en ellas absorción de agua y proteínas, además de existir una flora bacteriana capaz de digerir celulosa (Looper y Looper, 1929), que han regresado, en especial, en especies carnívoras. No obstante su actividad inmunológica es clara en todas las especies estudiadas e inclusive, en aquellas con bolsas cecales pequeñas, posiblemente sea la única. En pollo, las paredes de las bolsas contienen numerosos agregados linfoides localizados en la unión de cada bolsa cecal con el recto, ocupando los primeros 6-7 mm de la zona proximal de éstas, que constituyen las tonsilas cecales (Looper y Looper, 1929; Payne, 1971; Glick y cols., 1978).

En Sturnus unicolor existen dos bolsas cecales de reducido tamaño que constituyen un par de importantes órganos linfoides con sus paredes repletas de acúmulos linfoides en toda su extensión. Como en otras especies (King y Mc Lelland, 1975), la anatomía general de estas bolsas es semejante a la del intestino, diferenciándose en sus paredes un epitelio con vellosidades y criptas de Lieberkühn, una lámina propia y una muscularis. En las tonsilas de Sturnus unicolor, la lámina propia aparece infiltrada por gran cantidad de acúmulos linfoides organizados, dispuestos alrededor de las criptas de Lieberkühn y sus ramificaciones. Esta distribución permite establecer en ellos una unidad básica similar a la descrita por Glick y cols. (1981) en las tonsilas del pollo. Cada unidad básica de la tonsila cecal de Sturnus unicolor está constituida por el epitelio que reviste una cripta y sus ramificaciones y el tejido linfoide que las rodea ocupando gran parte de la lámina propia y en el que se distinguen centros germinales separados por un tejido linfoide interfolicular menos organizado histológicamente. El límite entre estas unidades básicas está marcado por las crestas de las vellosidades que separan unas

criptas de otras.

El epitelio que recubre la luz de las tonsilas cecales de Sturnus unicolor está constituido fundamentalmente por células caliciformes secretoras de mucus, que son las predominantes en las crestas, y por células columnares absorbentes, que predominan en la zona intermedia, entre las crestas y el fondo de las criptas. Tanto unas como otras muestran unas características similares a las del resto del tubo digestivo, siendo similares a las de otras especies, tanto de aves como de mamíferos. Sin embargo, entremezcladas con las células columnares aparecen algunas células con escasas microvellosidades, cortas e irregulares, que contienen vesículas lisas y pequeños gránulos densos acumulados cerca del borde apical. Estas células parecen corresponder a las células M o células epiteliales asociadas al folículo (FAE), descritas en placas de Peyer y otros órganos linfoides asociados al tubo digestivo de mamíferos (Bockman y Cooper, 1973; Bockman y cols., 1983; LeFevre y Joel, 1984; Owen y Jones, 1974) y en placas de Peyer de aves (Burns y Maxwell, 1986). Han sido también consideradas semejantes a las células del epitelio asociado al folículo de la bolsa de Fabricio (Bockman y Cooper, 1973).

Las células M fueron descritas inicialmente en el intestino de mamíferos, en asociación con el epitelio que recubre los folículos linfoides (Bockman y Cooper, 1973, 1983). Su nombre, debido a Owen y Jones (1974), hace alusión los micropliegues presentes en su borde apical y a su capacidad selectiva para el paso de materiales a su través, que recuerda la selectividad en la membrana plasmática de las células. Se reservó el término "epitelio asociado al folículo" (FAE) para todo el epitelio que recubre a los acúmulos linfoides, del que las células M son solo un componente (Owen y Neminac, 1978).

En todos los órganos y especies donde se han identificado, las células M tienen características similares, incluyendo la presencia de microvellosidades o micropliegues irregulares, de numerosas

vesículas apicales y una estrecha asociación, además de con las células epiteliales adyacentes con las que establecen interdigitaciones y complejos de unión, con células linfoides y macrófagos intraepiteliales (Lefevre y Joel, 1984; Burns y Maxwell, 1986). Desde el punto de vista funcional, la principal característica de las células M consiste en su capacidad de transporte de muy distintas sustancias, como carbón (Bockman y Cooper, 1973; Joel y cols., 1978), ferritina (Bockman y Cooper, 1973), peroxidasa (Owen y Nemanic, 1978), reovirus (Wolf y cols., 1981), bacterias (Bockman y Boydston, 1983), inmunoglobulinas (Bockman y cols. 1983), etc.

Dadas las características estructurales de algunas de las células observadas en el epitelio tonsilar de Sturnus, parece obvia la existencia, en él, de células M y su estrecha asociación con los numerosos elementos linfoides que migran al interior del epitelio. Si bien la existencia de células M no ha sido descrita en las tonsilas de aves, tales células han sido descritas en las placas de Peyer de pavo y pollo (Burns y Maxwell, 1986) y, curiosamente como elementos de baja densidad, lo mismo que observamos en el caso de las células M de las tonsilas de Sturnus, un hecho no muy frecuente, aunque también descrito para las células M de cobaya (Rosner y Keren, 1984). Su presencia sugiere, consecuentemente, un intenso trasiego de materiales entre la luz cecal y el tejido linfoide subyacente al epitelio.

El origen de las células M es incierto. Inicialmente, cuando se descubrieron y caracterizaron, se sugirió que tanto ellas como las células absorbentes se derivaban, directa e independientemente, de células epiteliales indiferenciadas de la cripta intestinal (Owen y Jones, 1974). En posteriores estudios, que consideran algunas similitudes, como la capacidad endocítica, con las células absorbentes de animales neonatos, se propuso que las células M podrían representar un estadio temprano en el ciclo de vida de las células absorbentes (Owen, 1977), mientras que, a partir de estudios sobre la distribución de las células M en las placas de Peyer de

ratón, que muestran una mayor concentración en la porción apical de las cúpulas de las placas, asociadas a las células linfoides infiltradas en el epitelio folicular, Smith y Peacock (1980 a, b) consideraron que derivaban de células absorbentes de las cúpulas de las placas que se transformarían inducidas por las células linfoides.

Sin embargo, trabajos más recientes, en los que se compara la ultraestructura, la función, la proliferación y la distribución de las células M y las absorbentes, han puesto de manifiesto la existencia de un espectro estructural desde células epiteliales indiferenciadas de las criptas hasta células M maduras pasando por células con características intermedias que se pueden considerar como células M inmaduras y que son frecuentes en la base de las cúpulas de las placas (Bye y cols., 1984). Tendrían así un origen semejante al de otras células del epitelio intestinal como las células de Paneth, las células caliciformes o las células enteroendocrinas que surgen de células indiferenciadas pasando por formas de transición que son distintas a las células absorbentes (Cheng, 1974 a, b; Cheng y Leblond, 1974 a, b, c).

El estímulo que provoca la diferenciación de células hacia células M no es bien conocido pero se ha propuesto una implicación de las células linfoides infiltradas en el epitelio (Bye y cols., 1984). En relación con la influencia de las células linfoides, estudios recientes muestran que la diferenciación morfológica y funcional de las células del FAE durante el periodo perinatal de terneros está estrechamente asociada con el desarrollo de acúmulos linfoides en la submucosa (Asari y cols., 1989).

En las tonsilas cecales de Sturnus unicolor aparecen células con microvellosidades más regulares que las células M, pero menos numerosas que las células absorbentes, que parecen representar precursores de las células M, aunque no es posible determinar a partir de que tipo celular se originan. No obstante, el hecho de que su distribución en las tonsilas cecales de Sturnus unicolor sea bastante irregular y aparezcan tanto en las zonas intermedias de las criptas como en su base, puede suponer un apoyo a la hipótesis de que constituyan un tipo celular de transición entre una célula

indiferenciada y una célula M.

La presencia de linfocitos infiltrados dispersos por el epitelio del intestino delgado y en el epitelio que recubre los acúmulos linfoides organizados que existen a lo largo del tubo digestivo es un hecho común en aves, como el pollo y el pavo (Bjerregaard, 1975; Burns y Maxwell, 1986; Lawn y cols., 1988), en mamíferos (Ferguson, 1977; Befus y Bienenstock, 1982) y también se han observado en algunos reptiles (Solas y Zapata, 1980).

La existencia de dos poblaciones de linfocitos infiltrados en el epitelio ya ha sido observada en algunas aves. Parece un hecho frecuente la presencia de linfocitos de baja densidad electrónica infiltrados en el epitelio del intestino delgado y de las cecas en aves como pollo y pavo (Bjerregaard, 1975; Burns y Maxwell, 1986; Lawn y cols., 1988).

En pollo, la mayoría de los linfocitos infiltrados en el epitelio intestinal presentan un receptor de células T, equivalente al γ/δ de mamíferos (Pat-Bucy y cols., 1988) aunque se ha descrito también la presencia de una población de células B que no parecen producir inmunoglobulinas (Jeurissen y cols., 1989 a).

También en ratón (Guy-Grand y cols., 1978; Schrader y cols., 1983) y en el hombre (Selby y cols., 1981) los linfocitos infiltrados en las vellosidades de las placas de Peyer parecen representar principalmente una población de células T, gran parte de ellos conteniendo el receptor γ/δ (Borst y cols., 1987; Brenner y cols., 1987) que parece corresponder a linfocitos que median en procesos de citotoxicidad por lo que podrían jugar un importante papel en la respuesta inmune celular local. Sin embargo, en las cúpulas existe también una importante proporción de células B que, en colaboración con algunas células T pueden desempeñar un papel en el procesamiento de antígenos (Ermak y Owen, 1986).

También se han descrito linfocitos granulares intraepiteliales, semejantes a los observados en el epitelio de las tonsilas cecales de Sturnus unicolor, en el intestino delgado de pollo (Bierregaard, 1975; Lawn y cols., 1988). Su origen, naturaleza y significado funcional no han sido bien establecidos. Existen datos contradictorios acerca de su timo dependencia. Mientras que Bäck (1970 a, b) considera que son timo independientes, al contrario que los linfocitos no granulares, Kitagawa y cols. (1979) los consideran dependientes del timo. Lawn y cols. (1988) son incapaces de discernir esta característica ya que, en las condiciones en las que llevan a cabo las pruebas de inmunofluorescencia con suero anti T y suero anti B, no pueden distinguir entre células granulares y no granulares.

Las evidencias acerca de la función de estos linfocitos granulares intraepiteliales en mamíferos son contradictorias. Han sido considerados células cebadas intraepiteliales por algunos autores (Ernst y cols., 1985), han sido relacionados con parasitosis en rata y carnero (Dobson, 1966; Murray y cols., 1968) y se ha demostrado en varias especies su actividad citotóxica espontánea, inducida por mitógenos y dependiente de anticuerpos (Burnet, 1977; Befus y Bienenstock, 1982). En ratón parecen estar especialmente relacionados con citotoxicidad espontánea por lo que se ha sugerido que representan células con actividad NK que cumplen una función similar a la de los grandes linfocitos granulares de otros tejidos (Tagliabue y cols., 1982).

En las aves se han descrito linfocitos intraepiteliales granulares en el epitelio de las placas de Peyer de pollo y pavo (Burns y Maxwell, 1986) y dispersos por el epitelio (Daimon y Caxton-Martins, 1977), pero no en tonsilas. Su papel es mucho menos conocido. En las placas de Peyer se les ha considerado derivados de las células cebadas (Burns y Maxwell, 1986), pero esta relación ha sido puesta en duda en el caso de aquellos dispersos por el intestino (Daimon y Caxton-Martins, 1977). Por una parte, muestran poca relación con las células cebadas ya que los gránulos de las

células cebadas de las aves y de los linfocitos intraepiteliales son fácilmente distinguibles (Daimon y Caxton-Martins, 1977) y en relación con la actividad citotóxica los datos son escasos, aunque recientemente Chai y Lillehoj (1988) han demostrado que los

linfocitos intraepiteliales del intestino de pollo contienen una población de células NK con actividad citotóxica frente a células de varias líneas de tumores.

La presencia de macrófagos intraepiteliales en el intestino de mamíferos ha sido observada fundamentalmente en los domos de las placas de Peyer de conejos inmunizados con Salmonella typhi (Kimura, 1977) y en otras especies de mamíferos donde aparecen asociados a microorganismos, como Giardia, Hexamita, y a células epiteliales muertas (Owen, 1982) lo que ha sugerido que pueden estar relacionados con la eliminación de patógenos y de células muertas. Además, la presencia de linfocitos junto a los macrófagos intraepiteliales de las placas de Peyer sugiere también un papel de éstos en el mantenimiento de las respuestas inmunes (Owen, 1982).

En aves no se han observado macrófagos intraepiteliales, ni dispersos en el intestino ni en el epitelio de acúmulos linfoides organizados, incluso en situaciones en las que había una evidente relación del epitelio con microorganismos (Glick y cols., 1978). Además utilizando el anticuerpo monoclonal ChNL-68.1, específico para monocitos, macrófagos y células interdigitantes, Jeurissen y cols. (1988 b) no han encontrado células positivas intraepiteliales ni en las tonsilas cecales ni en el intestino del pollo, a diferencia de la zona subepitelial de las tonsilas y en la lámina propia del intestino donde existen bastantes. En concordancia con esto, en nuestros resultados no observamos macrófagos infiltrados aunque aparecen algunas células monocíticas en el epitelio de las tonsilas cecales de Sturnus unicolor bastantes dispersas, lo que parece sugerir que la actividad de los macrófagos en el desarrollo de las respuestas inmunes es menor que en mamíferos. No obstante, como se discutirá mas adelante,

algunas células de origen monocítico infiltradas en el epitelio pueden tener un importante papel en la captación de antígenos, mientras que la eliminación de elementos patógenos puede llevarse a cabo, al menos en parte, por los numerosos macrófagos presentes en la zona subepitelial.

Otra característica del epitelio de las tonsilas cecales de Sturnus unicolor, que no ha sido descrita en pollo, ni en ninguna otra especie de aves, es la presencia de células interdigitantes infiltradas en el epitelio. Como ya hemos mencionado, el epitelio no se marca con el monoclonal ChNL-68.1. En mamíferos se han descrito grandes células mononucleares Ia positivas en las placas de Peyer de rata, cobaya y cerdo, que muestran una localización preferentemente subepitelial aunque también se observan ocasionalmente infiltradas en el epitelio (Wilders y cols., 1983a, b). Estas células, que han sido denominadas células "veiled" muestran un aspecto dendrítico y representan células interdigitantes o sus precursores (Sminia y cols., 1983). La función que pueden desempeñar en el epitelio no es muy clara pero podrían estar relacionadas con la captación de antígenos procedentes del intestino, bien directamente o bien a través de las células M, para transportarlos hasta la zona subepitelial para presentarlos a células T. En este sentido, la existencia de migración de células interdigitantes desde la zona subepitelial y el epitelio parece bastante clara en las tonsilas cecales de Sturnus unicolor, por lo que es posible que, al menos en esta especie, el epitelio de las tonsilas puede desempeñar un papel semejante al propuesto para las placas de Peyer de mamíferos.

La distribución del tejido linfoide que llena la lámina propia de las tonsilas cecales de Sturnus

unicolor en una serie de centros germinales rodeados de un tejido difuso es un hecho común en órganos linfoides asociados al tubo digestivo, tanto en aves como en mamíferos y ha sido descrita en las tonsilas cecales del pollo (Jankovic y Mitrovic, 1967a, b; Hoshi y Mori, 1973b; Glick y cols., 1981) y en las placas de Peyer de pollo y pavo (Befus y cols., 1980; Burns y Maxwell, 1986) así como en las placas de Peyer de varias especies (Waskman, 1973; Wilders y cols., 1982), en el apéndice de conejo (Gorgollón, 1978) y humano (Bockman, 1983) y en las tonsilas humanas (Curran y Jones, 1978; Nair y Rossinsky, 1985; Brandtzaeg, 1987).

El estroma del tejido linfoide difuso de las tonsilas cecales de Sturnus unicolor está constituido por elementos celulares de tres tipos, células musculares lisas, fibrocitos y fibroblastos y células reticulares, que en general forman parte de la lámina propia de cualquier tramo intestinal. No se han descrito células musculares lisas formando parte del estroma de ningún acúmulo linfoide asociado al tubo digestivo, ni en aves ni en mamíferos, aunque hay que considerar la escasez de descripciones detalladas del estroma en estos órganos. Teniendo en cuenta que son frecuentes en la lámina propia, formando parte de la muscularis y más o menos dispersas (Rhodin, 1974), es un hecho lógico que formen parte de este estroma. La presencia de células fibroblásticas y células reticulares ramificadas ha sido observada en otros órganos linfoides asociados al tubo digestivo, tanto en aves (Oláh y Glick, 1984; Burns y Maxwell, 1986), como en mamíferos (Gorgollón, 1978; Nair y Rossinsky, 1985) e incluso en el caso de mamíferos es frecuente que aparezcan asociadas a fibras.

En relación con la población linfoide presente en el tejido difuso de las tonsilas cecales de Sturnus

unicolor el hecho más característico es la distribución no homogénea que presenta. Mientras que en las zonas profundas del tejido y entre las vellosidades existen fundamentalmente linfocitos pequeños, en la zona subepitelial son más frecuentes los linfocitos medianos y los blastos, además de células plasmáticas en distinto grado de desarrollo. En tonsilas cecales de pollo hay una distribución semejante (Hoshi y Mori, 1973 b), además de un gran número de células plasmáticas maduras e inmaduras en las invaginaciones de la mucosa (Jankovic y Mitrovic, 1967a, b). En mamíferos no se ha descrito una distribución semejante de las células linfoides del tejido difuso de los órganos linfoides asociados al tubo digestivo, pero en el apéndice humano existe una alta concentración de células plasmáticas en la zona subepitelial (Gorgollón, 1978), por lo que en lo que se refiere a la distribución de las células linfoides, las tonsilas cecales de Sturnus unicolor son, aparentemente, más parecidas al apéndice que a las placas de Peyer.

Hoshi y Mori (1973 b), utilizando técnicas que incluyen bursectomía y timectomía mediante irradiación observaron que la zona subepitelial del tejido linfoide difuso de las tonsilas cecales del pollo es un área bursadependiente mientras que el resto del tejido difuso es un área timodependiente. Una distribución semejante ha sido observada también en las placas de Peyer de pollo (Befus y cols., 1980).

La presencia de un área B-dependiente en la zona subepitelial de los órganos linfoides asociados al tubo digestivo de mamíferos ha sido descrita en el apéndice humano (Gorgollón, 1978) y Ermak y Owen (1986) observan en las placas de Peyer de ratón una zona subepitelial con gran número de células B y células T colaboradoras, que también contiene macrófagos y células dendríticas Ia+. Esta localización estratégica sugiere un papel en el

procesamiento de antígenos intestinales. Además, las placas de Peyer son una importante fuente de células B determinadas para producir IgA, que posiblemente maduran en el ganglio linfático mesentérico como precursores de células plasmáticas que migran a la lámina propia del intestino donde secretan IgA (Roux y cols., 1981). Boyd y Ward (1978) han sugerido una colaboración semejante en las tonsilas cecales del pollo y el hecho de que en nuestros resultados aparezcan linfoblastos junto a células plasmáticas en distintos estadios permite suponer que puede existir algún tipo de semejante diferenciación en esa zona.

La existencia de células plasmáticas con numerosos gránulos de Russell en las cisternas del retículo endoplásmico en zonas donde parece haber una importante actividad de estas células ya ha sido observada en el bazo y discutida en ese órgano.

El caracter timo-dependiente del tejido linfoide difuso que rodea a los centros germinales parece un hecho general en los órganos linfoides asociados al tubo digestivo. Se ha observado en placas de Peyer (Pabst, 1987), apéndice humano (Gorgollón, 1978) y tonsila palatina y nasofaríngea (Brandtzaeg, 1987). Además, en este caso, el 70% de los linfocitos T presentes son linfocitos T colaboradores y el 30% restante T citotóxicos/supresores.

Aunque a partir de nuestros resultados no se puede conocer la naturaleza de los linfocitos presentes en cada una de estas dos áreas, existen numerosos datos estructurales y ultraestructurales que permiten suponer una distribución semejante. En relación con la zona subepitelial, la presencia de linfoblastos y células plasmáticas en distintos grados de diferenciación

permite asumir que constituye un area B-dependiente en la que estas células se diferencian y alcanzan su capacidad funcional.

Con respecto al resto del tejido difuso, tres datos estructurales permiten asignarle un carácter T dependiente: La existencia de una red difusa de fibras reticulares, la presencia de numerosas células interdigitantes, con frecuencia asociadas a linfocitos pequeños y la presencia de vénulas de endotelio alto.

La distribución de las fibras reticulares presente en el tejido linfoide difuso de las tonsilas cecales de Sturnus unicolor es semejante a la que existe en el tejido periarteriolar del bazo y en el tejido linfoide difuso de la bolsa de Fabricio y ya hemos discutido el carácter de zonas T dependientes que muestran estas áreas. También es semejante a la distribución de fibras observada en órganos linfoides asociados al tubo digestivo de mamíferos (Gorgollón, 1978; Bockman, 1983).

Como ya se ha discutido repetidamente, las células interdigitantes constituyen una población específica del microambiente de las zonas T-dependientes, interviniendo en las reacciones inmunes como presentadoras de antígenos a linfocitos T. Aunque no han sido descritas en las tonsilas cecales ni en las placas de Peyer de ninguna especie de las aves, pero su presencia en el tejido difuso interfolicular de algunos órganos linfoides asociados al tubo digestivo de mamíferos parece confirmada, habiendo sido observadas en placas de Peyer (Wilders y cols., 1983a, b, c) y tonsilas humanas (Klug, 1984; Brandtzaeg, 1987).

Las células interdigitantes de las tonsilas cecales de Sturnus unicolor son ultraestructuralmente semejantes

a las presentes en los demás órganos linfoides de Sturnus unicolor en los que se han observado. Como en los restantes casos tampoco aquí se han observado gránulos de Birbeck. Junto a estas células interdigitantes claramente identificables se observan células que se pueden considerar como células de transición entre monocitos y células maduras, lo que estaría de acuerdo con su origen monocítico discutido ya anteriormente. Además células con estas características se han descrito en placas de Peyer de rata, cobaya y cerdo (Wilders y cols., 1983a, b, c) y han sido consideradas como precursoras de células interdigitantes (Sminia y cols., 1983). También existen en el tejido linfoide difuso de las tonsilas cecales células con características de interdigitantes que muestran actividad fagocítica que, como en el caso del bazo y del tejido linfoide difuso del cuello de la bolsa de Fabrício parecen representar un estadio avanzado de su actividad fisiológica.

Aunque hay poca información acerca de la actividad de estas células en los órganos linfoides asociados al tubo digestivo de mamíferos, Sminia y cols, (1983) consideran que llegarían al tejido linfoide difuso de las placas de Peyer, como monocitos, procedentes del torrente circulatorio, migrando al epitelio donde captarían antígenos y alcanzarían la capacidad para diferenciarse como células interdigitantes. Regresarían de nuevo al tejido linfoide donde podrían diferenciarse como células interdigitantes o migrar al ganglio linfático mesentérico para hacerlo allí. De acuerdo con nuestros resultados es posible una vía de captación de antígenos procedentes del tubo digestivo semejante a la propuesta ya que, como hemos mencionado, se observan células prointerdigitantes migrando a través de la lámina basal del epitelio e infiltradas en éste y aunque no hemos observado células de este tipo migrando a

través del endotelio de los capilares, la presencia de algunas células cerca de éstos podría estar de acuerdo con esta hipótesis.

Como ya hemos discutido en el caso del tejido linfoide difuso presente en la bolsa de Fabricio, la presencia de vénulas postcapilares de endotelio alto constituye una característica morfológica importante a tener en cuenta para considerar a un tejido linfoide como T dependiente y, en mamíferos constituye el lugar por donde se produce la recirculación de los linfocitos en los órganos linfoides secundarios como placas de Peyer (Pabst, 1987) y tonsilas (Brandtzaeg, 1987). Además, en mamíferos existe un "pool" de linfocitos que muestran una migración preferente entre el tubo digestivo y otras mucosas, como el tracto respiratorio, via ganglios linfáticos mesentéricos, lo que llevó a la consideración de la existencia de un sistema linfoide asociado a las mucosas diferenciable del sistema inmune sistémico (Bienenstock y Befus, 1980; Bienenstock, 1982).

La posibilidad de tal recirculación en las tonsilas cecales de pollo a través de las vénulas postcapilares de endotelio alto, ha sido sugerida por Hoshi y Mori (1973) que observan una disminución de los linfocitos pequeños en las tonsilas cecales en pollos sometidos a irradiación en la cabeza, lo que consideran un signo de reducción del "pool" de linfocitos recirculantes debido a la irradiación parcial del cuerpo. Esta posibilidad ha sido mantenida también por Durkin y cols. (1972) en experimentos con células tímicas marcadas y sugerida por Bell y Lafferty (1972) en pato, aunque ha sido negada por Miller (1969) y Warner (1972) que no encuentran células tímicas ni bursales marcadas en el tejido linfoide intestinal ni en el tejido linfoide periarterial del bazo 60 minutos después de su

inyección. Sin embargo, como ya hemos mencionado en el caso del tejido linfoide difuso de la bolsa de Fabricio, datos más recientes apoyan la migración de linfocitos a través de estos vasos (Syrjanen y Naukkarinen, 1982). No obstante, no existen datos que permitan relacionar la migración de linfocitos en los órganos asociados al tubo digestivo con otros órganos recubiertos por mucosas ya que, a pesar de que las aves presentan un extenso tejido linfoide asociado a mucosas (Payne, 1971; Eerola y cols., 1987) existen pocos datos acerca de las diferencias y semejanzas entre dichos órganos.

El hecho de no haber observado linfocitos migrando a través de las paredes de las vénulas postcapilares de endotelio alto impide que podamos confirmar la recirculación, pero teniendo en cuenta que existe muchas semejanzas morfológicas y ultraestructurales entre el tejido linfoide difuso de las tonsilas cecales de Sturnus unicolor y el tejido linfoide interfolicular de los órganos asociados al tubo digestivo de mamíferos, es muy posible que ello suceda realmente.

Además de células interdigitantes, en este tejido linfoide difuso aparecen algunos macrófagos dispersos, a veces con muestras de una gran actividad fagocítica. Con frecuencia se observa una acumulación de macrófagos en la zona subepitelial. Aunque no se han descrito macrófagos en las tonsilas cecales de aves, la presencia de estos elementos es un hecho común en el tejido linfoide interfolicular de órganos linfoides asociados al tubo digestivo de mamíferos y se han relacionado con la alta tasa de muerte celular que resulta de la actividad linfoide, lo que trae como consecuencia que gran número de linfocitos y células plasmáticas sean fagocitados (Bockman, 1983; Sminia y cols., 1983; Brandtzaeg, 1987). No obstante, aunque la mayor parte de

estos macrófagos parecen tener una actividad exclusivamente fagocítica ya que no muestran antígenos Ia, alguno de ellos podrían colaborar en la presentación de antígenos. En mamíferos, algunos macrófagos subepiteliales que presentan prolongaciones que penetran en el epitelio parecen complementar la actividad de las células M en cuanto a la captación de antígenos se refiere, sobre todo degradando macromoléculas (Pabst, 1987). Un dato importante a tener en cuenta en las tonsilas cecales de Sturnus unicolor es la acumulación de macrófagos en la zona subepitelial que no muestran ningún signo de infiltración en el epitelio, ni siquiera parcialmente. Este dato estaría de acuerdo con los resultados de Jeurissen y cols. (1988 b) que muestran una acumulación de células ChNL-68.1 positivas en esta zona. Aunque no es posible definir si desempeñan algún papel fisiológico además de fagocitar células muertas, es posible que por su situación puedan desempeñar alguna función equivalente a la de los macrófagos infiltrados en el epitelio de mamíferos o actuar degradando macromoléculas.

No existen muchos datos acerca de la presencia de granulocitos en los órganos linfoides asociados al tubo digestivo de las aves, aunque como ya hemos mencionado existen también en la bolsa de Fabricio de Sturnus unicolor. En el caso del tejido linfoide difuso de las tonsilas parece existir algún tipo de granulopoiesis, ya que aparecen granulocitos en distinto grado de diferenciación. Se ha definido también granulopoiesis en el tejido que rodea a los folículos de la bolsa de Fabricio de pollo (Le Douarin y Houssaint, 1974; Quesada y Agulleiro, 1984), aunque su significado fisiológico es incierto. En este sentido hay que resaltar que este tejido representa un microambiente muy parecido al del estroma de las tonsilas. En embriones de pollo se ha

descrito diferenciación de granulocitos en bolsa de Fabricio, bazo y timo (Maxwell, 1985) y migración hacia estos órganos (Moriya y Ichikawa, 1982) como consecuencia de la actividad de linfocitos sensibilizados con antígenos, pero no existen datos que permitan suponer una actividad semejante en animales eclosionados.

En la zona profunda del tejido linfoide que constituye las tonsilas cecales de Sturnus unicolor aparecen centros germinales que presentan una estructura semejante a la observada en el tejido periarterial del bazo. Como en este tejido, los centros germinales de la tonsila están perfectamente delimitados con respecto al tejido linfoide difuso por una cápsula de células fibroblásticas y fibras reticulares. En general su situación y estructura es semejante a la descrita en las tonsilas cecales de pollo (Jankovic y Mitrovic, 1967a, b; Hoshi y Mori, 1973a, b; Olah y Glick, 1979), aunque algunas características descritas por estos autores deben ser discutidas. Hoshi y Mori (1973) observan que los centros germinales de las tonsilas cecales de pollo son bastante más grandes que los del bazo. Además algunos de ellos están invadidos por vasos sanguíneos, mientras que nuestros resultados no muestran diferencias de tamaño entre los centros germinales de las tonsilas cecales y los del bazo y en ningún caso hemos observado asociación de vasos sanguíneos con los centros germinales.

Olah y Glick (1979) describen en las tonsilas cecales de pollo dos tipos de centros geminales: encapsulados, con una cápsula continua como la observada en nuestro resultados y parcialmente encapsulados, en los que la cápsula se abre hacia el tejido linfoide difuso. Aunque los constituyentes celulares de ambos

tipos no difieren, consideran que pueden desempeñar diferentes funciones. Los centros germinales parcialmente encapsulados podrían corresponder a los denominados "Kleimzentren" por Flemming (1885), que originarían los precursores linfoides de las células plasmáticas que, de acuerdo con sus resultados, se acumulan en la zona profunda del tejido difuso, mientras los centros germinales encapsulados representarían los "Reaktion Zentren" (Hellman, 1921, 1925), cuyo desarrollo es dependiente de antígenos. Nuestros resultados son incompatibles con la existencia de dos tipos morfológicamente distintos de centros germinales, de manera semejante a lo que ocurre en el bazo. Teniendo en cuenta que no muestran ninguna diferencia en el resto de su estructura ni en sus componentes celulares es posible que la diferencia entre la imagen de los centros germinales parcialmente encapsulados y los encapsulados sea consecuencia del plano en que se haya realizado la sección. En este sentido hay que tener en cuenta que se han descrito centros germinales en los órganos linfoides asociados al tubo digestivo de mamíferos, como placas de Peyer (Good y cols., 1969; Pabs, 1987) apéndice (Gorgollon, 1978; Bockman, 1983) y tonsilas (Curran y Jones, 1978; Nair y Rossinsky, 1985; Brandtzaeg, 1987) y en ningún caso se han podido diferenciar dos tipos estructurales.

Como en las tonsilas cecales del pollo (Olah y Glick, 1979) y en el tejido linfoide perarteriolar del bazo, los centros germinales de las tonsilas cecales de Sturnus unicolor presentan una zona periférica con mayor densidad celular, formada fundamentalmente por linfocitos pequeños y medianos, con frecuencia en mitosis, y una zona central, de menor densidad donde predominan los grandes linfoblastos. Como ocurre en el pollo (Olah y Glick, 1979) y en el tejido linfoide

periarterial del bazo, estos centros germinales no muestran la corona de linfocitos pequeños característica de los centros germinales de mamíferos ni presentan células plasmáticas en la zona central.

Junto a estas células linfoides, los centros germinales de las tonsilas cecales de Sturnus unicolor presentan macrófagos de cuerpos tingibles, semejantes a los discutidos en los centros germinales del tejido periartetolar del bazo y a los observados en las tonsilas cecales del pollo (Olah y Glick, 1979) y en órganos linfoides asociados al tubo digestivo de mamíferos (Gorgollón, 1978; Bockman, 1983; Nair y Rossinsky, 1985). Además, Olah y Glick (1979) describen en los centros germinales de las tonsilas cecales del pollo una célula secretora que consideran que muestra algunas analogías con las células foliculares dendríticas de los centros germinales de mamíferos, aunque no han demostrado que retengan antígenos. Como ya se ha discutido, estos autores han encontrado células semejantes en la médula de los folículos de la bolsa de Fabricio y en los centros germinales del bazo y, al menos en este último caso, las han relacionado con la captación y retención de antígenos (Olah y Glick, 1977; 1982). Los centros germinales de las tonsilas cecales de Sturnus unicolor contienen células que se pueden considerar foliculares dendríticas que no muestran ningún signo de secreción y que son semejantes a las que se observaban en los centros germinales del tejido linfoide periarterial del bazo, también observadas en los centros germinales del bazo de pollo (Eikelembon, 1983) y como se ha discutido en ese caso, no parecen tener ninguna relación con las células secretoras propuestas por Olah y Glick (1979), pudiendo considerarse semejantes a las presentes en los centros germinales de mamíferos, tanto del bazo como de órganos

linfoides asociados al tubo digestivo (Gorgollón, 1978; Bockman, 1983; Heinen y cols., 1984; Nair y Rossinsky, 1985). Como ya se ha discutido, la función de estas células en los centros germinales de las aves no está completamente establecida, aunque existen datos para considerar que desempeñan la misma función que en los mamíferos, donde se considera que desempeñan un papel importante en la presentación de antígenos a las células B de los centros germinales (Nieuwenhuis y Opstelten, 1984). En relación con un posible origen a partir de células del retículo como han supuesto algunos autores en mamíferos (Hoefsmit, 1975; Hauserman y cols., 1980) es interesante el hecho de que Jeurissen y cols. (1989a) no encuentran células positivas frente al anticuerpo monoclonal ChNL-68.1 específico de la línea monocítica / macrofágica que sí parece marcar a las células interdigitantes.

La cápsula externa de las tonsilas cecales de Sturnus unicolor está constituida por una muscularis que no presenta ninguna característica que la diferencie del resto del tubo digestivo sirviendo además de soporte a los vasos que se ramifican para irrigar el tejido linfoide y presentando un importante plexo nervioso cuyos componentes se ramifican acompañando a las trabéculas y penetrando en el estroma del tejido linfoide, posiblemente junto a los capilares. Esta situación parece bastante similar a lo observado en el bazo, aunque no existen datos que permitan asignar un papel determinado a esta inervación.

Aunque su actividad inmunológica no está muy clara, de acuerdo con nuestros resultados, las tonsilas cecales de Sturnus unicolor constituyen órganos linfoides secundarios que contienen todos los elementos celulares para poder llevar a cabo respuestas inmunes similares a

las que tienen lugar en los órganos linfoides asociados al tubo digestivo de mamíferos. En este sentido, Olah y Glick, (1979) consideran dos rutas para la llegada de antígenos a las tonsilas, el epitelio, por donde podrían llegar antígenos por vía oral y cloacal, y el sistema vascular. Como en las placas de Peyer de pollo, después de administración intraoral de carbón los centros germinales contienen depósitos, al contrario de lo que ocurre con la administración intraanal (Befus y cols., 1980). En relación con esta cuestión, Sorvari y cols., (1977) sugieren que la bolsa de Fabricio puede desempeñar un papel importante en la respuesta frente a antígenos que alcanzan el tracto gastrointestinal vía anal, que podría ser desempeñado por las tonsilas tras la involución de la bolsa. Aunque Olah y Glick (1979) consideran que las tonsilas cecales del pollo muestran más semejanzas con las tonsilas palatina y lingual de mamíferos que con otros órganos linfoides asociados al tubo digestivo de mamíferos como las placas de Peyer o el apéndice, de acuerdo con los datos disponibles no parece haber realmente demasiadas diferencias funcionales entre estos órganos, mientras que en aves, al menos considerando los escasos estudios realizados, parece haber una importante diferencia en la capacidad fisiológica de las tonsilas cecales y otros órganos linfoides secundarios relacionados con el tubo digestivo, como las placas de Peyer, el divertículo de Merkel y el tejido linfoide difuso de la bolsa de Fabricio. En este sentido, el gran desarrollo de las tonsilas cecales de Sturnus unicolor puede tener relación con su mayor importancia inmunológica respecto de los otros órganos linfoides asociados al tubo digestivo.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

A tenor de los resultados obtenidos y de su confrontación con los datos existentes en la bibliografía podemos concluir acerca de los órganos linfoides de Sturnus unicolor estudiados:

- 1.- La médula ósea de Sturnus unicolor alberga células sanguíneas en maduración de todas las estirpes conocidas, salvo .nulos basófilos, en un estroma constituido por sinusoides y células reticulares.
- 2.- La eritropoiesis es un fenómeno intravascular en el que las células primitivas asociadas al endotelio vascular diferencian formas maduras acumulando hemoglobina al tiempo que desaparecen los orgánulos citoplásmicos y se reduce el tamaño celular.
- 3.- La granulopoesis sucede en los cordones celulares en íntima asociación con células reticulares cargadas de lípidos. Durante la maduración de los heterófilos se forman secuencialmente los gránulos A, B y C, mientras que el único tipo granular observado en los eosinófilos se puede apreciar ya en los promielocitos tempranos.
- 4.- La médula ósea de Sturnus unicolor contiene linfocitos pequeños en los senos vasculares, y blastos y grupos de células plasmáticas en las áreas periarteriolas. Además se identifican centros germinales que junto a linfocitos contienen macrófagos de cuerpo tingible y células foliculares dendríticas.

- 5.- El timo de Sturnus unicolor es un órgano lobulado, vascularizado por derivaciones de la arteria carótida que desde las trabéculas conectivas que parten de la cápsula se distribuyen en "arcade" por el borde córtico-medular.
- 6.- El estroma del órgano está constituido por cinco tipos ultraestructuralmente diferentes, pero probablemente relacionados entre sí, de células epiteliales que constituyen además quistes y corpúsculos de Hassall de complejidad y tamaños variables.
- 7.- Entre los elementos libres no linfoides observados en el timo se encuentran macrófagos, algunos de ellos cargados de gotas lipídicas, y otros formando células gigantes multinucleadas, células neuroendocrinas, células interdigitantes y células mioides en distinto grado de maduración.
- 8.- La bolsa de Fabrizio consta de numerosos folículos linfoides organizados en una corteza y una médula de estroma epitelial y cubiertos por un epitelio transformado con capacidad de transporte y carente de membrana basal.
- 9.- En la médula, carente de vascularización, hay células linfoides de diferentes tamaños en maduración junto a células de aspecto dendrítico y macrófagos con restos celulares dispuestos entre los procesos de las células epiteliales.
- 10.- La corteza, fuertemente vascularizada, contiene linfocitos pequeños y medianos estrechamente empaquetados y macrófagos en una red epitelial laxa.
- 11.- En el comienzo del canal central próximo de la bolsa, el tejido linfoide se organiza en un tejido difuso T-dependiente, que contiene células interdigitantes y vénulas postcapilares de endotelio alto.

- 12.- El tejido linfoide esplénico constituye una pulpa blanca organizada en tres compartimentos, periarteriolar, perielipsoidal y perivenoso, en íntima asociación con la vascularización del órgano, de tipo cerrado al finalizar los capilares penicilados, que contienen en su parte media elipsoides en pequeños senos con, no obstante, abundantes fenestraciones.
- 13.- De acuerdo con el patrón de distribución de las fibras reticulares y con su composición celular, el tejido linfoide periarteriolar y perivenoso parecen representar áreas T-dependientes que contienen centros germinales, mientras que el tejido linfoide perielipsoidal, que forma dos ó tres capas celulares incompletas alrededor del elipsoide y que contiene macrófagos, células interdigitantes y células dendríticas, equivale aparentemente a la zona marginal del bazo de mamíferos.
- 14.- En Sturnus unicolor, las tonsilas cecales son dos bolsas infiltradas por acúmulos linfoides recubiertos de un epitelio modificado infiltrado de linfocitos y células interdigitantes.
- 15.- Los acúmulos linfoides de la tonsila se organizan en un tejido linfoide difuso y centros germinales. El primero, presumiblemente de naturaleza T-dependiente, contiene, además de linfocitos, numerosas células plasmáticas, células interdigitantes, macrófagos y vénulas postcapilares de endotelio alto. Los centros germinales encapsulados, sin vascularización ni corona linfocitaria, se organizan en una zona periférica con linfocitos pequeños y medianos fuertemente empaquetados y otra central donde predominan los blastos, los macrófagos de cuerpo tingible y las células foliculares dendríticas.

16.- La actividad eritropoiética de Sturnus unicólor sufre profundos cambios cíclicos que afecta la actividad de algunos órganos linfoides:

- . Hay eritropoiesis extravascular, además de la intravascular mencionada, en la médula ósea de ejemplares sacrificados en Mayo.

- . Eritopoiesis intratímica, que podría estar relacionada con cambios en los niveles de esteroides sexuales, va acompañada de agrandamiento de los lóbulos tímicos, degeneración del epitelio cortical y aumento de la picnosis linfoide y de los quistes medulares.

- . Por el contrario, hay un marcado incremento del número de macrófagos en bazo que muestran agujas y glóbulos cristalinos intracitoplásmicos, consecuencia de un aumento de la eritrofagocitosis esplénica.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- ABE, K. e ITO, T. (1970): Fine structure of the small lymphocytes in the thymus of the mouse: Qualitative and quantitative analysis by electron microscopy. *Z Zellforsch*, 110: 321-335.
- ACKERMAN, G. A. (1962): Electron microscopy of the bursa of Fabricius of the embryonic chick with particular reference to the lympho-epithelial nodules. *J Cell Biol*, 13: 127-146.
- ACKERMAN, G.A. y KNOUFF, R.A. (1959): Lymphocytopoiesis in the bursa of Fabricius. *Am J Anat*, 104: 165-185.
- AITKEN, I.D. y SURVASHE, B.D. (1977): Lymphoid cells in avian paracocular glands and paranasal tissue. *Comp Biochem Physiol*, A 158: 235-252.
- ALBERT, S., WOLF, P. y PRYJMA, I. (1965 a): Evidence of erythropoiesis in the thymus of mice. *J Reticuloendothel Soc*. 2: 30-39.
- ALBERT, S., WOLF, P. PRYJMA, I., VAZQUEZ, J. (1965 b): Variations in morphology of erithroblast of normal mouse thymus. *J Reticuloendothel Soc*, 2: 158-171.
- ALBERT, S., WOLF, P. PRYJMA, I., VAZQUEZ, J. (1966): Erythropoiesis in human thymus. *Am J Clin Pathol*, 45: 460-464.
- ALBINI, B. y WICK, G. (1974): Delineation of B and T lymphoid cells in the chicken. *J Immunol*, 112: 444-461.
- ALBINI, B., WICK, G., ROSE, M. E. y ORLANDS, E. (1974): Immunoglobulin production in chicken harderian gland. *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 47: 23-38.
- ALANEN, A., PIRA., V., LASSILA, O., ROTH, J. y FRANKLIN, A. M. (1985): Mott cells are plasma cells defective in immunoglobulin secretion. *Eur J Immunol*, 15: 235-242.
- ALLEN, y DEXTER, (1976): cellular interrelationships during in vitro granulopoiesis. *Differentiation*, 6: 191-194.
- ALVAREZ, R. (1991): Thymus of Rana perezi. Presence of interdigitating cells. *J Morphol*, 204: 305-312.
- ANDREW, W. (1965): *Comparative Hematology*. Grune and Stratton. New York and London. p 126-139.
- ARCHER, R. L. (1971): Blood coagulation. En "Physiology and Biochemistry of the Domestic Fowl. D. J. Bell and B. M. Freeman, eds. Academic Press. London and New York. p 897-911.

ARCHER, R. K. y BROME, J. (1965): Bradykinin and eosinophils. *Nature*, 198: 893-894.

ARDAVIN, C. F. (1980): Tejido linfoide asociado al tubo digestivo en el anfibio urodelo Pleurideles waltlii. Efectos de la inmunización primaria y secundaria. Tesis de Licenciatura, Universidad Complutense Madrid, España.

ASARI, M., KANO, Y., WARKUI, S., NIHHITA, T., MATSUSHITA, K. y OSHIGE, H. (1989): The ultrastructure of the bovine ileal follicle associated epithelial (FAE) cells during perinatal period. *J Anat*, 163: 7-16.

AUSTYN, J. M., KUPIEC-WEGLINSKI, J. y MORRIS, P. J. (1988): Migration patterns of dendritic cells in the mouse: homing to T-cell-dependent areas of spleen and binding within marginal zone. *J Exp Med*, 167: 646-653.

BABA, T. y OKUMO, Y. (1976): Effect of bursa Fabricius extracts on antibody production in bursectomized or bursal cells autografted chickens. *Immunology*, 31: 533-39.

BACCHUS, S. y KENDALL, M. D. (1975): Histological changes associated with enlargement and regression of the thymus glands of the red-billed Quelea quelea, L. (Ploidae: weavwe-birds). *Phil Trans Roy Soc, B*, 273: 65-78.

BACK, O. (1970 a): Studies on the lymphocyte in the intestinal epithelium of the chicken. 3. Effect of thymectomy. *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 39: 142-200.

BACK, O. (1970 b): Studies on the lymphocyte in the intestinal epithelium of the chicken. 4. Effect of bursectomy. *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 39: 342-351.

BATTON, D. F. y FARQUHAR, M. G. (1970): Segregation and packaging of granule enzymes in eosinophilic leukocytes. *J Cell Biol*, 45: 54-73.

BALDWIN, W. M. III, y COHEN, N. (1981): A giant cell with dendritic cell properties in spleen of the anuran amphibian Xenopus laevis. *Dev Comp Immunol*, 5: 461-474.

BALDWIN, W.M.,III y SMINIA, T. (1982): Antigen trapping cells: advantages of phylogenetic studies. *Dev Comp Immunol, Suppl*, 2: 59-67.

BANG, B.G. y BANG, F.B. (1968): Localized lymphoid tissues and plasma cells in paraocular and paranasal organ system in chickens. *Am J Pathol*. 53: 735-753.

BAUKSTON, P.W. y DE BRUYN, P.P.H (1974): The permeability to carbon of the sinusoidal lining cells of the embryonic rat liver and rat bone marrow. *Am J Anat*, 141: 281-290.

BARR, R. D. (1988) Hematopoietic stem cells. En "Developmental and Neonatal Hematology". J. A. Stockman III and C. Pochedly, eds. Raven Press. New York. pp 1-38.

BARRUTIA, M. S. G., LECETA, J., FONFRIA, J., GARRIDO, E., ZAPATA, A. G. (1983): Non-lymphoid cells of the anuran spleen: an ultrastructural study in the natterjack Bufo calamita. *Am J Anat*, 167: 83-94.

BARRUTIA, M. S.G., VILLENA, A., RAZQUIN, B., GOMARIZ, R. P., ZAPATA, A. G. (1985 a): Ultrastructural changes in the spleen of the natterjack Bufo calamita after antigenic stimulation. *Cell Tissue Res*, 239: 435-441.

BARRUTIA, M. G., VILLENA, A., RAZQUIN, B. y GOMARIZ, R. P. (1985 b): Presence of presuntive interdigitating cells in the spleen of the natterjack Bufo calamita. *Experientia*, 41: 1393-94.

BARRUTIA, M. G., TORROBA, M., FERNANDEZ, M. J. y VICENTE, A: (1989): Macrophages and epithelial cells of the thymus gland, an ultrastructural study in the natterjack, Bufo calamita. *Tissue and Cell*, 21: 69-81.

BECKER, A. J., MC CULLOCH, E. A. y TILL, J. E. (1963): Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells. *Nature (London)*, 197: 452-454.

BECKER, R.P. y DE BRUYN, P. P. H. (1976): Backscattered electron imaging of endogenous and exogenous peroxidase activity in rat bone marrow. En "Scanning Electron Microscopy II". O. Johari and R. P. Becker, eds. Illinois Institute of Technology Research. Chicago. pp 171-178.

BEEZHOLD, D. H., SACHS, H. G. y VAN ALTEN, P.J. (1983): The development of transport ability by embryonic follicle associated epithelium. *J Reticuloendothelial Soc*, 34: 143-152.

BEFUS, D. J. y BIENENSTOCK, J. (1982): Factors involved in symbiosis and host resistance at the mucosa-parasite interface. *Progr Allergy*, 31: 76-177.

BEFUS, A. D., JOHNSTON, N., LESLIE, G. A. y BIENENSTOCK, J., (1980): Gut-associated lymphoid tissue in the chicken. I. Morphology, ontogeny and some functional characteristics of Peyer's patches. *J Immunol*, 125: 2626-2632.

BELETSKOYA, L. V. y GNESDITSKAYA, E. V. (1980): Detection of squamous epithelial intercellular substance antigen (s) in Hassall's corpuscles of human and animal thymus. *Scand J Immunol*, 12: 93-98.

BEHNKE, O. (1967): Electron microscopy observations on the membrane system of the rat blood platelet. *Anatomical Record*, 158: 121-138.

BEHNKE, O. (1970): Microtubules in disk-shaped blood cells. *Int Rev Exp Pathol*, 9: 1-92.

BELL, R. G. y LAFFERTY, K. J. (1972): The flow and cellular composition of cervical lymph from unanaesthetized ducks. *Aus Exp Biol Med Sci*. 50: 611-24.

BELLER, D. I. y UNANUE, E. R. (1980): Ia antigen and antigen presenting function of thymic macrophages. *J Immunol*, 124: 1433-1440.

BIENENSTOCK, J. (1982): Review and discussion of homing lymphoid cells to mucosal membranes: the reactive localization of cells in mucosal tissues. En "Recent advances in mucosal immunity". W. Strober, L. A. Hanson and K. W. Sell. Raven Press, New York, pp 35-43.

BIENENSTOCK, J. y BEFUS, A. D. (1980): Mucosal immunology. *Immunology*, 41: 249-270.

BIENENSTOCK, J., GAULDIE, J. y PEREY, D. Y. E. (1973): Synthesis of IgG, IgA, and IgM by chicken tissues: Immunofluorescent and ¹⁴C-amino acid incorporation studies. *J Immunol*, 111: 1112-1115.

BIGAJ, J. y PLYTYCZ, B. (1984): Citoarchitecture of the thymus gland of the adult frog (Rana temporaria): Folia Histochem Cytobiol, 22: 63-70.

BIGGS, P. M. (1957): The association of lymphoid tissue with the lymph vessels in the domestic chicken (Gallus domesticus). *Acta Anat*, 29: 36-47.

BIZZOZEKO, G. (1890): Neue untersuchungen über den banden knochenmarks beiden vögeln. *Arch Mikr Anat*, 35: 424-469.

BJERREGAARD, P. (1975): Lymphoid cells in chicken intestinal epithelium. *Cell Tissue Res*, 161: 485-495.

BLAU, J. M. (1967): The dynamic behaviour of Hassall's corpuscles and the transport of particulate matter in the thymus of the guinea pig. *Immunology*, 13: 281-292.

BLUE, J., WEISS, L. (1981 a): Periarterial macrophages sheaths (ellipsoids) in cat spleen. An electron microscope study. *Am J Anat*. 161: 115-134.

BLUE, J. y WEISS, L. (1981 b): Vascular pathways in non sinusoidal red pulp. An electron microscope study of the cat spleen. *Am J Anat*, 161: 135-168.

BLUE J., y WEISS, L. (1981 c): Species variations in the structure and function of the marginal zone. An electron microscope study of the rat spleen. Am J Anat, 161: 169-187.

BLUE, J. y WEISS, L. (1981 d): Electron microscopy of the red pulp of the dog spleen including vascular arrangements, periarterial macrophages sheaths (Ellipsoids), and the contractile, innervated reticular meshwork. Amer J Anat, 161: 189-218.

BLOOM, W. y FAWCETT, D.W. (1988): A Textbook of Histology, 10th ed. W. B. Saunders Company. Philadelphia, London, Toronto.

BLOUNT, W. P. (1939). Thrombocyte formation in the domestic hen. Vet J, 95: 195-198.

BOCKMAN, D. E. (1970): The thymus. En "Biologia of the Reptilia" Vol III. L. Gaus y T. S. Person, eds. Academic Press: London. pp 111-133.

BOCKMAN, D. E. (1979): Differentiation of epithelium, lymphocytes, granulocytes and erythrocytes in bursa of Fabricius transplanted to choriallantoic membrane. Dev Comp Immunol, 3: 171-125.

BOCKMAN, D. E. (1983) Functional histology of appendix. Arch Histol Jap, 46: 271-292.

BOCKMAN, D. E. y BOYDSTON, W. R. (1983): Participation of follicle associated epithelium (FAE), macrophages and plasma cells in the function of appendix. Scanning Electron Microsc, 823: 1341-1350.

BOCKMAN, D. E. y COOPER, M. D. (1973): Pinocytosis by epithelium associated with lymphoid follicles in the bursa of Fabricius, appendix, and Peyer's patches: An electron microscopic study. Am J Anat, 130: 455-478.

BOCKMAN, D. E., STEVENS, W. (1971): Gut-associated lymphoepithelial tissue: Bidirectional transport of traces by specialized epithelial cells associated with lymphoid follicles. J Reticuloendothel Soc, 21: 245-254.

BOCKMAN, L. M. y WINBORN, W. B. (1967): Electron microscopy of the thymus in two species of snakes Crotalus atrox and Lampropeltis getulus. J Morphol, 121: 277-294.

BOCKMAN, D. E., BOYDSTON, W. R. y BEEZHOLD, D. H. (1983): The role of epithelial cells in gut-associated immune reactivity. Ann N Y Acad Sci, 409: 129-144.

BORST, J., van DE GRIEND, R. J., van OSTWEEN, J. W., ANG, S. L., MELIEF, C. J., SEIDMAN, J. G. y BOLHUIS, R. L. H. (1987): A T-cell receptor /CD3complex found on cloned functional receptor on cloned human lymphocytes with natural killer-like activity. Nature, 325: 683-687.

BOTTOMI, L. y MASSA, R. (1981): Seasonal changes in testosterone metabolism in the pituitary gland and central nervous system of the European starling (Sturnus vulgaris). Gen Comp Endocrinol. 43: 532-539.

BOYD, R. L. y HUGO, P. (1991): Towards an integrated view of thymopoiesis. Immunol Today 12, 71-78.

BOYD, R. L. y WARD, H. A. (1978): Lymphoid antigenic determinants of the chicken. Cellular representation and tissue localization. Immunology, 34: 9-13.

BOYD, R. L. y WARD, H. A. (1984): Lymphoid antigenic determinants of the chicken ontogeny of the bursadependent lymphoid tissue in the chicken. Dev Comp Immunol, 8: 149-162.

BOYD, R. L., WARD, H. A. y MULLER, H. K. (1983): Bursal and thymic reticular cells in the chicken. Induction of B- and T- lymphocyte differentiation by in vitro monolayer cultures. J Reticuloendothel Soc, 34: 383-398.

BOYD, R. L., OBERHUBER, G., HALA, K. y WICK, G. (1984): Ober strain (OS) chickens with spontaneous autoimmune thyroiditis have a deficiency in thymic nurse cells. J Immunol, 132: 718-224.

BOYD, R. L., WARD, H. A. y MULLER, H. K. (1976): Antisera specific for the reticulum of the bursa of Fabricius. Int Arch Allergy Appl Immunol, 50: 129-132.

BOYD, R. L., WILSON, T.J., MITRANGAS, K. y WARD, H. A. (1987): Characterization of chicken thymic and bursal stromal cells. En "Avian immunol" Allan R. Liss Inc. New York. pp 29- 39.

BRAND, A., GALTON, J. y GILMOUR, D. G. (1983): Committed precursors of B and T lymphocytes in chick embryo bursa of Fabricius, thymus and bone marrow. Europ J Immunol, 13: 449-455.

BRAND, A., GILMOUR, D. G. y GOLDSTEIN, G. (1976): Lymphocyte differentiating hormone of bursa of Fabricius. Science, 193: 319-323.

BRANDTZAEG, P. (1987): Immune functions and immunopathology of palatine and nasopharyngeal tonsils. En "Immunology of the Ear. J. Bernstein and P. Ogra, eds. Raven Press, New York.

BRASCH, K. ADAMS, G. H. M. y NEFLIN, J. M. (1974) evidence for erythrocyte-specific histone modification and structural changes in chromatin during goose erythrocyte maturation. J Cell Sci, 15: 659-677.

BRADLEY, O. C. y GRAHAME, T. (1960): The structure of the fowl. Oliver y Boyd. Edimburgh.

- BRENNER, M. B., McLEAN, J., SCHEFT, H., RIBERDY, J., ANG, S. L., SEIDMAN, J. G., DEVLIN, P. y KRANGEL, M. S. (1987): Two forms of the T-cell receptor protein found on peripheral blood cytotoxic T lymphocytes. *Nature*, 325: 689-693.
- BRELINSKA, R. y PILGRIM, C. (1983): Macrophages and interdigitating cells; their relationships to migrating lymphocytes in the white pulp of rat spleen. *Cell Tissue Res*, 233: 671-688.
- BRELINSKA, R., KACZMAREK, E., WARCHOL, J. B. y JAROSZEWSKI, L. (1985): Distribution of different cell types within the rat thymus in the neonatal period of life. *Cell Tissue Res*, 240: 473-478.
- BROODERO, P. y DAEMS, W. Th. (1978): The ultrastructure of guinea pig heterophilic granulocytes and the heterogeneity of the granules. I. The development in the bone marrow. *Cell Tissue Res*, 194: 183-205.
- BROEME, J. y ARCHER, R. K. (1962): Effects of equine eosinophils on histamina in vitro. *Nature*, 193: 446-448.
- BRYANT, B. J., ADLER, H. E., CORDY, D. R., SHIFRINE, M. y DAMASSA, A. J. (1973): The avian bursa-independent humoral immune system: serologic and morphologic studies. *Eur J Immunol*, 3: 9-14.
- BURNET, F. M. (1977): The probable relationship of some or all mast cells to the T-cell system. *Cell Immunol*, 30: 358-360.
- BURNS, R. B. (1975): Plasma cells in the avian Harderian gland and the morphology of the gland in the rook. *Can J Zool*, 53: 1258-1263.
- BURNS, R. B. y MAXWELL, M. H. (1986): Ultrastructure of Peyer's patches in the domestic fowl and turkey. *J Anat*, 147: 235-243.
- BUYSSENS, N., PULUS, G. y BOURGEOIS, N. (1984): Ellipsoids in the human spleen. *Virchows Arch (Pathol Anat)*, 403: 27-40.
- BYE, W. A., ALLAN, C. H. y TRIER, J. S. (1984): Structure, distribution and origin of M cells in Peyer's patches of mouse ileum. *Gastroenterology*, 86: 789-801.
- CAMPBELL, F. (1967): Fine structure of the bone marrow of the chicken and pigeon. *J Morphol*, 123: 405-440.
- CAMPBELL, F. (1969): Electron microscopic studies of granulopoiesis in the slender salamander. *Anat Rec*, 163: 427-442.
- CAMPBELL, F. (1970): Ultrastructure of bone marrow of the frog. *Am J Anat*, 135: 329-356.
- CAMPBELL, F. (1972): Ultrastructural study of transmural migration of blood cells in the bone marrow of the rats, mice and guinea pig. *Am J Anat*, 135: 521-536.

CAMPBELL, F. R. (1982): Intercellular contacts between migrating blood cells and cells of the sinusoidal wall of bone marrow. And ultrastructural study using tannic acid. *Anat Rec*, 203: 365-374.

CARDENAS, L. de (1987): Desarrollo postnatal del bazo de hamster, Mesocricetus auratus. Tesis de Licenciatura. Fac. Biología. Universidad Complutense. Madrid.

CASTILLO, A., RAZQUIN, B. E., LOPEZ-FIERRO, ALVAREZ, F., ZAPATA, A. y VILLENA, A. (1990 a). Enzyme- and immuno-histochemical study of the thymic stroma in the rainbow trout, Salmo gairdneri, Richardson. *Thymus*, 15: 153-166.

CASTILLO, A., LOPEZ-FIERRO, P., ZAPATA, A.G., VILLENA, A. y RAZQUIN, B. (1990 b): Post-hatching development of the thymic epithelial cells in the rainbow trout Salmo gairdneri: An ultrastructural study. *Am J Anat*, 190: 1-13.

CHAI, J-Y, LILLEHOJT, M.S. (1968): Isolation and functional characterization of chicken intestinal intraepithelial lymphocytes showing natural killer cell activity against tumour target cells. *Immunology*, 63: 111-117.

CHAMBERLAIN, J.K. y LICHIMAN, M. A. (1978): Marrows cells egress: specificity of the site of penetration of the sinusoids. *Blood*, 52: 959-968.

CHANG, C. F. y HAMILTON, P. B. (1978): The thrombocyte as the primary circulating phagocyte in chickens. *J Reticuloendothel Soc*, 25: 585-590.

CHANG, T. S., GLICK, B. y WINTER, A. R. (1955): The significance of the bursa of Fabricius of chicken in antibody production. *Poult Sci*, 34: 1187-1196

CHAPMAN, W. L. y ALLEN, J. R. (1971): The fine structure of the thymus of the fetal and neonatal monkey (Macaca mulatta). *Z Zellforsch*, 114: 220-233.

CHEN, C. H., CIHAK, J., LOSCH, U. y COOPER, M. D. (1988): *Eur J Immunol*, 18: 539-543.

CHEN, C. H., SOWDER, J. T., LAHTI, J. M., CIHAK, J. LOSCH, V. y COOPER, M. D. (1989): A third T-cell receptor in the chicken. *Proc Natl Acad Sci US*, 86: 2351-2355.

CHEN, L. L., ADAMS, J. C. y STEINMAN, R. M. (1978): Anatomy of germinal centers in mouse spleen with special reference for follicular dendritic cells. *J Cell Biol*, 77: 148-164.

CHEN, L. T. (1978): Microcirculation of the spleen: An open or close circulation?. *Science*, 201: 157-159.

CHEN L. T. y WEISS, L. (1972): Electron microcopy of the red pulp pf human spleen. Am J Anat, 134: 425-458.

CHENG, H. (1974): Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. II. Mucous cells. Am J Anat, 141: 481-502.

CHENG, H. (1974): Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. IV. Paneth cells. Am J Anat, 141: 521-536.

CHENG, H. y LEBOND, C. P. (1974): Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine.: I. Columnar cells. Am J Anat, 141: 461-480.

CHENG, H. y LEBOND, C. P. (1974): Origin, differentiatio and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. III. Entero-endocrine cells. Am J Anat, 141: 503-520.

CHENG, H. y LEBOND, C. P. (1974): Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. V. Unitarian theory of the origin of the four epithelial cell types. Am J Anat, 141: 537-562.

CLAWSON, C. C., COOPER, M. D. y GOOD, R. A. (1967): Lymphocyte fine structure in the bursa of Fabricius, the thymus and the germinal centers. Lab Invest, 16: 407-421.

CLINE, M. J. (1975): The White Cell. Harvard University Press. Cambridge, Massachusetts.

CLOTHIER, R. H. Y BALLS, M. (1985): Structuralchanges in the thymus glsnds of Xenopus laevis during development. En Metamorphosis (eds M. Balls and M. Bownes), 332-359, Clarendon Press, Oxford.

COHEN, J.H.M., DANIEL, L. CORDIER, G., SAEZ, S. y REVILLARD, J.P. (1983): Sex steroid receptors in peripheral T cells: Absence of androgen receptors and restricition of estrogen receptors to OKT8-positive cells. J. Immunol, 131: 2767-2772.

COLIC, M., MATANOVIC, D., HEGEDIS, L., DUJIC, A. (1988): Immunohistochemical characterization of rat thymic non-lymphoid cells. I. Epithelial and mesenchymal components defined by monoclonal antibodies. Immunology, 65: 277-288.

COLIC, M., JOVANOVIC, S., MITROVIC, S. y DUJIC, A. (1989): Immunohistochemical identification of six cytokeratin-defined subsets of the rat thymic epithelial cells. Thymus, 13: 175-185.

COOPER, E. L. (1976): *Comparative Immunology*. Prentice Hall Inc. Englewood Cliffs. New Jersey.

COOPER, M. D., PETERSON, R. D. A. y GOOD, R. A. (1965): Delineation of thymic and bursal lymphoid systems in the chicken. *Nature*, 205: 143-146.

COOPER, M. D., PETERSON, R. D. A., SOUTCH, M. A. y GOOD, R. A. (1966): The function of the thymus system and the bursa system in the chicken. *J Exp Med*, 123: 75-95.

COOPER, M. D., GABRIELSON, A. E., PETERSON, R. D. A. Y GOOD, R. A. (1967) Ontogenetic development of the germinal centers and their function-relationship to the bursa of Fabricius. En "Germinal Centers in Immune Response". H. Collier, N. Odartchenko, R. Schudler and C. C. Congdon, eds. Springer Verlag, Berlin. p 28-40.

COOPER, M. D., SANCHEZ, P., CHAR, D., GEORGE, J.F., LATHI, J. M., BUCY, R. P., CHEN, C.H., CIHAK, J., LOSCH, U., COLTEY, M. Y LE DOUARIN, N. M.: (1989): Ontogeny of T cells and a third lymphocyte lineage in the chicken. En Progress in Immunology, VII. F. Melchers et al., eds. Springer-Verlag, Heidelberg, 222.

CORDIER, A. (1974): Ultrastructure of the thymus in nude mice. *J Ultrastruc Res*, 47: 26-40.

CRISTINA, M. L., LEHY, C. R., ZEITOUN, P. y DUFOUGERAY, F. (1978): Fine structural classification and comparative distribution of endocrine cells in normal human large intestine. *Gastroenterology*, 75: 20-28.

CROUSE, D. A., TURPEN, J. B. y SHAAP, J. G. (1985): Thymic non-lymphoid cells. *Surv Immunol res*, 4: 120-134.

CURRAN, R. C. y JONES, E. L. (1978): The lymphoid follicles of the human palatine tonsil. *Clin Exp Immunol*, 31: 251-259.

CURTIS, S.R., VOLPE, E. P. Y COWDEN, R.R. (1972): Ultrastructure of the developing thymus of the leopard frog (Rana pipiens). *Z Zellforsch*, 127: 323-346.

CURTIS, S.R., COWDEN, R.R. y NAGEL, J. W. (1979): Ultrastructure of the bone marrow of the salamander Phethodon glutinosus (Caudata: Pletodontidae). *J Morphol*, 159: 151-183.

DAIMON, T. y UCHIDA, K. (1976): Ultrastructural and enzyme cytochemical studies on the chicken thrombocytes. *Acta Histochem Cytochem*, 9: 96-109.

DAIMON, T., UCHIDA, K. y MUZUHIRA, V. (1977): Ultrastructural localization of acid protein polysaccharides and calcium in the vacuoles of the chicken thrombocytes. *Histochemistry*, 52: 25-32.

DAIMON, T. y CAXTON-MARTIN, A. E. (1977): Electron microscopic and enzyme cytochemical studies on granules of mature chicken granular leukocytes. *J Anat*, 123: 553-562.

DAIMON, T. y UCHIDA, K. (1978): Electron microscopic and cytochemical observations on the membrane system of the chicken thrombocytes. *J Anat*, 125: 11-21.

DAIMON, T., MUZUHIRA, V. y UCHIDA, K. (1979 a): Fine structural distribution of the surface conneted canalicular system in frog thrombocytes. *Cell Tissue Res*, 201: 431-439.

DAIMON, T., MUZUHIRA, V., TAKAHASHI, I. y UCHIDA, K. (1979 b): The connected canalicular system of the carp (*Cyprinus carpio*) thrombocytes; its fine structure an three dimensional architecture. *Cell Tissue Res*, 203: 355-365.

DAIMON, T., MUZUHIRA, V. (1980) Amine-storing organelles of submammalian thrombocytes (abstract). 6th Inter Hystochem Cytochem Cogress. Brighton. p 79.

DAIMON, T. y UCHIDA, K. (1982): Cytochemical demonstration of amine-storing vacuoles and lysosomes in the chicken thrombocytes. *Histochemistry*, 75: 309-317.

DAIMON, T., GOTOH, Y. y UCHIDA, K. (1987): Electron microscopic and cytochemical studies of the trombocytes of the tortoise (*Geoclemys reevesii*), *J Anat*, 153: 185-190.

DARDICK, I., SETTERFIELD, G. (1978): Early origins of definitive erythroid cells in the chick embryo. *Tissue & Cells*, 10: 355-364.

DAVENPORT, W. D. Jr., ALLEN, E. R. (1985): Evidence for a blood-bursa barrier. *Cell Tissue res*, 240: 251-253.

DAWSON, A. (1983): Plasma gonadal steroid levels in wild starling (*Sturnus vulgaris*) during the annual cycle and in relation to stages of breeding. *Gen Comp Endocrinol*, 49: 286-294).

DAWSON, A. y GLODSMITH, A. R. (1982): Prolactin an gonadotropin secretino in wild starling (*Sturnus vulgaris*) during the annual cycle and in relation to stages of breeding. *Gen Comp Endocrinol*, 49: 286-294.

DE BRUYN, P. P. H. (1981): Structural substrates of bone marrow function. seminars in Hematology, 18: 179-193.

DE BRUYN, P. P. H., THOMAS, T. B. y MICHELSON, S. (1966): Fine structure of the vascular components of the guinea pig bone marrow. *Anat Rec* (abstract), 154: 499.

DE BRUYN, P. P. H., MICHELSON, S. y BECKER, R. P. (1975): Endocytosis, transfer tubules and lisosomal activity in myeloid sinusoidal endothelium. J Ultrastruct Res, 53: 133-151.

DE MAAGD, R. A., MACKENZIE, W. A., SCHUURMAN, H-J., RITTER, M. A., PRICE, K. M., BROKHUIZEN, R. y cols. (1985): The human thymus microenvironment: heterogeneity detected by monoclonal anti-epithelial cells antibodies. Immunology, 54: 745-754.

DENYS, J. (1888): La structure de la moelle des os et de la genia du sang chez les oiseaux. La cellule, 4: 140-240.

DHINGRA, L. D., PARRISH, W. B. y VENZKE, W. G. (1969): Electron microscopy of granular leukocytes of chicken (*Gallus domesticus*), Am J Vet Res, 30: 637-642.

DIENER, E. y EALEY, E.H. (1965): Immune system in a monotreme: Studies on the Australian echina Tachyglossus aculeatus. Nature, 208; 950-953.

DIJKTRA, C. D., VAN VLIET, E, DOPP, E. A., VAN DER LELIJ, A. A. y KRAAL, G. (1985): Marginal zone macrophages identified by a monoclonal antibody: characterization of immuno- and enzyme histochemical properties and junctional capacities. Immunology, 55: 23-30

DOAN, C. A: (1922): The circulation of the bone marrow. Contrib Embryol, Carnagie Inst, Wash, 14: 29-46.

DOAN, C. A., CUNNINGHAM, R. S. y SABIN, F. R. (1925): Experimental studies of the origin and maturation of avian and mammalian red blood cells. Contrib Embryol, Carnigie Inst, Wash, 16: 163-226.

DOBSON, C. (1966): Immunofluorescence staining of globule leukocyte in the colon of the sheep. Nature, 211: 1966.

DOLFI, A., LUPPETTI, M. y GIANNESI, F. (1981): Toxic effect of carrageenen on lymphoid-follicle associated epithelial cells of the bursa of Fabricius of chickens. Cell Tissue Res, 221: 67-75.

DOLFI, A., BIANCHI, F., LUPETTI, M. (1988): Distribution of B-lymphocytes in the areas of bursal and cloacal lymphoid infiltrations. J Anat, 160: 201-210.

DOMINGO, M. (1982): Herstellung und charakterisierung monoklonalar antikörper gegen bursazellen des hühnes. Vet Med Dss. Giessen. F. R. G.

DOMINGO, M., REINACHER, M., BURKHARDT, E. y WEISS, E. (1986): Monoclonal antibodies directed towards the two major cell populations in the bursa of Fabricius of the chicken. Vet Immunol Immunopathol, 11: 305-311.

DRENCKHAHN, D., UNSICKER, K., GRIESSER, G., SCHUMACHER, V. y GROSCHER-STEWART, U. (1978): Different myosins in myoid cells and endodermal reticular epithelial cells of the thymus. An immunohistochemical study using specific antibodies against striated and smooth muscle myosin. *Cell Tissue Res*, 187: 97-103.

DUIJVESTIJN, A. M. y HOEFSEMIT, E. C. M. (1981): Ultrastructure of the rat thymus: The microenvironment of T-lymphocyte maturation. *Cell Tissue Res*, 218: 279-292.

DUIJVESTIJN, A. M., KOHLER, Y. G. y HOEFSEMIT, E. C. M. (1982): Interdigitating cells and macrophages in the acute involuting rat thymus. An electron-microscope study on phagocytic and population development. *Cell Tissue Res*, 224: 291-301.

DUNCAN, R. L., MC ARTHUR, W. P. (1979). Binding of bursal, thymic and splenic lymphocytes to macrophages. *Immunology*, 38: 741-748.

DUNG, H. C. (1973): Electron microscopic study of involuting thymus of "lethargic" mutant mice. *Anat Rec*, 177: 585-606.

DU PASQUIER, L. y HORTON, C. C. (1982): Active suppression of the allogeneic histocompatibility reactions during the metamorphosis of the clawed toad Xenopus. *Differentiation*, 16: 1-7.

DURKIN, H. G., THEIS, G. A. y THORBECKE, G. J. (1972): Bursa of Fabricius as a site of origin of germinal centre cells. *Nature New Biol*, 235: 118-119.

EEROLA, E., LASSILA, O., GILMOUR, D. G. y TOIVANEN, A. (1982): Induction of B cell differentiation in vitro by bursal epithelium. *J Immunol*, 128: 2652-2655.

EFRATI, P., NIR, E. y YAAEI, A. (1970): Morphological and cytochemical observations of cells of the hemopoietic system of Agama stellio (Linneus). *Israel J Med sci*, 6: 23-31.

EGGLI, P., SCHEFNER, T., GERBER, H.A., HESS, M. W. y COTTIER, H. (1986): Accessibility of thymic cortical lymphocytes to particles translocated from the peritoneal cavity to parathymic lymph nodes. *Thymus* 8, 129-139.

EIKELENBOOM, P. (1978 a): Dendritic cells in the rat spleen follicles. A combined immuno- and enzyme histochemical study. *Cell Tissue Res*, 190: 79-87

EIKELENBOOM, P. (1987 b): Characterization of non-lymphoid cells in the white pulp of the mouse spleen: an in vivo and in vitro study. *Cell Tissue Res*, 195: 445-460.

EIKELENBOOM, P., BOORSMA, D. M. y ROOIJEN, N. van (1982): The development of IgM - and IgG-containing plasmablast in the white pulp of the spleen after stimulation with a thymus-independent antigen (LPS) and a thymus-dependent antigen (SRBC). *Cell Tissue Res*, 226: 83-95.

EIKELENBOOM, P., KROESE, F. G. M. y VAN ROOIJEN, N. (1983): Immune complex-trapping cells in the spleen of the chicken. Enzyme histochemical and ultrastructural aspects. *Cell Tissue Res*, 231: 377-386.

EIKELENBOOM, P., DIJKSTRA, C. D., BOORSMA, M. D. y van ROOIJEN, N. (1985): Characterization of lymphoid and non lymphoid cells in the white pulp of the spleen using immunohistoperoxidase-technique and enzyme-histochemistry. *Experientia*, 41: 209-215.

EKINO, S., MATSUNO, K. y KOTAMI, M. (1979): Distribution and role of lymph vessels of the bursa of Fabricii. *Lymphology*, 12: 247-252.

EKINO, S. SUGINOHARA, L., URANO, T., FUJII, H. MATSUNO, K. y KOTAMI, M. (1985): The bursa of Fabricius: a trapping site for environmental antigens. *Immunology*, 55: 405-410

ERNST, P. B., BEFUS, A. D. y BIENESTOCK, J. (1985): Leukocytes in the intestinal epithelium: an unusual immunological compartment. *Immunol Today*, 6: 50-55.

ERMAK, H.T. y OWEN, R. L. (1986): Differential distribution of lymphocytes and accessory cells in mouse Peyer's patches. *Ana Rec*, 215: 144-152.

EWART, D. y MC MILLAND, D. (1970): The spleen of the cowbird. *J Morphol*, 130: 187-206.

EWERT, D.L. Y COOPER, M.D. (1978): Ia-like alloantigens in the chicken: serological characterization and ontogeny of cellular expression. *Immunogenetics*, 7: 531-535.

FANGE, R. y NILSSON, S. (1985): The fish spleen: structure and function. *Experientia*, 41: 152-158.

FANGE, R. y SILVERIN, B. (1985): Variation of lymphoid activity in the spleen of a migratory bird, the pied flycatcher Ficedula hypoleuca: Aves, Passeriformes. *J Morphol*, 184: 33-40.

FARR, A. G. y BRADDY, S. C. (1989): Patterns of keratin expression in the murine thymus. *Anatomical Record*, 224: 374-378.

FARR, A., HOSTER, S., NELSON, A., ITOHARA, S. y TONEGAWA, S. (1990): Distribution of thymocytes expressing receptors in the murine thymus during development. *J Immunol*, 144: 492-498.

- FAWCETT, D. W: (1965): Surface specializations of absorbing cells. J Histochem Cytochem, 13: 75-91.
- FERGUSON, A. (1977): Introepithelial lymphocytes of the small intestine. Gut, 18: 921-932.
- FLEISCHER, B. (1981): The avian immune system. Immunol Today, 2: 195-200.
- FLEMMING, W. (1885): Studien uber regeneration des gewebe. I. Die zellverurehrung in der lymph-drusen und verwandten organen, und ihr einfluss aufderen ban. Arch Mikrosk Anat, 24: 50-97.
- FONFRIA, J., GARCIA BARRUTIA, M., VILLENA, A. y ZAPATA, A. (1982): Ultrastructural study of interdigitating cells in the thymus of the spotless starling Sturnus unicolor. Cell Tissue Res, 225: 687-691.
- FONFRIA, J., GARCIA BARRUTIA, M., GARRIDO, E. FERNANDEZ ARDAVIN, C. y ZAPATA, A.G. (1983): Erythropoiesis in the thymus of the spotless starling, Sturnus unicolor. Cell Tissue Research 232: 445-455.
- FOURNIER, M. y POIWOROSKI, E. F. (1979): Role of a thymic stromal fraction in the homing of bone marrow presursor cells to the thymus. J Reticuloendothel Soc, 26: 463-479.
- FRAZIER, J. A. (1973): Ultrastructure of the chicken thymus. Z Zellforsch Microsk Anat. 136: 191-202.
- FRAZIER, J. A. (1974): The ultrastructure of the lymphoid follicles of the chick bursa of Fabricius. Acta Anat, 88: 385-398.
- FREISCH, R. E., CANK, J. A. y TULCHINSKY, D. (1980): Human fatty marrow aromatics androgen to estrogen. J Clin Endocrinol Metab. 51: 394-96.
- FUJITA, T., SUGIMURA, M. y SUZUKI, Y. (): The migration of macrophages after phagocytosis in chick bone marrow. Archiv Histol Japon, 45: 473-482.
- FUKUFA, K., NISIDA, T. y YASUDA, M. (1969): Comparative and topographycal anatomy of the fowl. LXIII. Structure and distribution of the fine blood vascular system in the spleen. Jap J Vet Sci, 31: 303-311.
- FUKUFA, K., NISIDA, T. y MOCHIZUKI, K. (1976): Electron microscopy of the splenic circulation in the chicken. Jap J Vet Sci, 28: 241-256.
- GALINDO, B. y IMEDA, T. (1962): Electron microscope study of the white pulp of the mouse spleen. Anat Rec, 143: 399-415.

GARCIA HERRADON, P.J. (1987): Relaciones entre el sistema neuroendocrino y el sistema inmune durante la ontogenia. Efecto de la decapitación temprana sobre el desarrollo de los órganos linfoides del embrión de pollo (Gallus gallus). Tesis Doctoral. Facultad de Veterinaria, Universidad de Leon.

GAUDECKER, B. von y SCHEMALE, E. M. (1974): Similarities between Hassall's corpuscles of the human thymus and the epidermis. An investigation by electron microscopy and histochemistry. *Cell Tissue Res*, 151: 347-368.

GAUDECKER, B. von, MULLER-HERMELINK, H. K. (1980): Ontogeny and organization of the stationary non-lymphoid cells in the human thymus. *Cell Tissue Res*, 207: 287-302.

GAUDECKER, B. von, MULLER-HERMELINK, H. K. (1982): The development of the human tonsilla palatina. *Cell Tissue Res*, 224: 579-600.

GAUDECKER, B. von, STEINMANN, G. G., HAUSMANN, M-L, HARPPRECHT, J., MILICEVIC, N. M. y MÜLLER-HERMELINK, H. K. (1986): Immunohistochemical characterization of the thymic microenvironment. A light-microscopic and ultrastructural immunocytochemical study. *Cell Tissue Res*, 244: 403-412.

GEENEN, V., DEFRESNE, M-P., ROBERT, F., LEGROS, J.J., FRANCHMONT, P y BONIVER, J. (1988): The neurohormonal thymic microenvironment: Immunocytochemical evidence that thymic nurse cells and neuroendocrine cells. *Neuroendocrinology*, 47: 365-368.

GEENEN, V., ROBERT, F., FATERNI, M., MARTEN, H., DEFRESNE, M-P., BONIVER, J., LEGRAS, J.J. y FRANCHIMONT, P. (1989): Neuroendocrine immune interactions in T cell ontogeny. *Thymus*, 13: 131-140.

GILMORE, B. y BRIDGES, J. B. (1977): Studies of the bursa of Fabricius. I. Epithelial bud cell function. *J Anat*, 124. 247-258

GLICK, B. (1955): Growth and function of the bursa of Fabricius in the domestic fowl. Ph. D. Dissertation. Ohio State University. Columbus. USA.

GLICK, B. (1960): Growth of the bursa of Fabricius and its relationship to the adrenal gland in the White Pekin Duck, White Leghorn and outbred and inbred New Hampshire. *Poult sci*, 39: 130-144.

GLICK, B. (1964): The bursa of Fabricius and the development of the immunologic competence. En "The Thymus in Immunology". R. A. Good and E. E. Gabrielsen, eds. Harper & Row (Hoeber), New York. p 345.

GLICK, B. (1977): The bursa of Fabricius and immunoglobulin synthesis. *Int Rev Cytol*, 48; 345-402.

GLICK, B. (1982): RES structure and function of the Aves. En "The reticuloendothelial System". A comprehensive treatise. Vol 3. Philogenia and Ontogenia" N. Cohen and M. M. Sigel, eds. Plenum Press, New York, pp 509-540.

GLICK, B. y OLAH, I. (1982): The morphology of the starling (*Sturnus vulgaris*) bursa of Fabricius. A scanning and light microscope study. Anat rec, 204: 341-348.

GLICK, B. CHANG, T. S. y JAAP, R. G. (1956): The bursa of Fabricius and antibody production. Poult Sci, 35: 224-236.

GLICK, B., HOLBROOK, K. A. y PERKINS, W. D. (1977 a): Scanning electron microscopy of the bursa of Fabricius from normal and testosterone-treated embryos. Dev Comp Immunol, 1: 41-52.

GLICK, B., HOLBROOK, K. A., OLAH, I., PERKINS, W. D. y STINSON, R. (1978): A scanning electron microscope study of the cecal tonsil: the identification of a bacterial attachment to the villi of the cecal tonsil and the possible presence of lymphatics in the cecal tonsil. Poultry Sci, 57: 1408-1416.

GLICK, B., HOLBROOCK, K. A. y OLAH, I. (1981): An electron and light microscopic study of the cecal tonsil: the basic unit of the cecal tonsil. Dev Comp Immunol. 5: 95-104.

GLICK, B. y OLAH, I. (1984): A continuum of cells leading to an *in vivo* humoral response. Immunol Today, 5: 162-165.

GLICK, B. y OLAH, I. (1987): Contribution of a specialized dendritic cell, the secretory cell, to the microenvironment of the bursa of Fabricius. Avian Immunology :53-64.

GLICK, B. y ROSSE, C. (1976): Cellular composition of the bone marrow in the chicken. I. identification of cells. Anat Rec, 185: 235-246.

GLICK, B. y ROSSE, C. (1981): Cellular composition of the bone marrow in the chicken: II. The effect of age and the influence of the bursa of Fabricius on the size of cellular compartments. Anat rec, 200: 471-479.

GLICK, B., SATO, K. y COHENOUR, F. (1964): Comparisson of the phagocytic ability of normal and bursectomized birds. J Reticuloendothel Soc, 1: 442-449.

GLICK, B., SUBBA RAO, D. S. V., STINSON, R. y MC DUFFIE, F. C. (1977 b). Immunoglobulin-positive cells from the gland of Harder and bone marrow of the chicken. Cell Immunol, 31: 177-192.

GLUCKSMANN, A. y CHERRY, C.P. (1968): The effect of castration, oestrogen, testosterone and oestrus cycle on the cortical epithelium of the thymus in male and female rat. J. Anat, 103: 113-133.

GOMARIZ, R. P., LORENZO, M. J., CACICEDO, L., VICENTE, A. y ZAPATA, A. (1990): Demonstration of immunoreactive intestinal peptide (IR-VIP) and somatostatin (IR-SOM) in rat thymus. Barin Behav Immun, 4: 151-161.

GOOD, R. A., CAIN, W. A., PEREY, D. Y., DENT, P. B., MEUWISSEN, M. J., REDEY, G. E. y COOPER, M. D. (1969): Studies on the nature of germianl centers. En "Lymphatic tissue and germinal centers in immune response". L. Fiore-Donati, M. G. Hanna, Jr. Plenum Press. New York, pp 33-47.

GOOD, R. A., FINSTAD, J., PETERSON, R. D. A., WELLUM, M. y SUTHERLAND, D. E. R. (1965): Morphologic considerations of the development of immunologic capacity, with special reference to the central lymphoid tissue. En "Mollecular and Cellular Basis of Antibody Formation". J. S. Cerzl, ed. Academic Press, New York. p 289.

GORGOLLON, P. (1977): The normal human appendix: a light and electron microscopic study. J Anat, 126: 87-101.

GORGOLLON, P. (1983): Fine structure of the thymus in the adult cling fish Sicyases sanguineus (Pisces, Gobioscidae). J Morphol, 177: 25-40.

GORGOLLON, P. y OTTONE-ANAYA, M. (1978): Fine structure of canine thymus. Acta Anat, 100: 136-152.

GRAF, R. y SCHLUNS, J. (1979): Ultrastructural and histochemical investigation of the terminal capillaires of the spleen of the car Cyprinus carpio, L. Cell Tissue Res, 196: 289-30.

GRAF, R. y SCHLUNS, J. (1979): Ultrastructural and histochemical investigation of the terminal capillaires of the spleen of the cap Cyprinus carpio, L. Cell Tissue Res, 196: 289-306.

GREAVES, M. F., OWEN, J. J. T. y RAFF, M. C. (1973): T and B lymphocytes: Origins, properties and roles in immune responses". Excerpta Medica Amsterdam. American Elsevier Publishing Co. Inc. New York.

GROSSI, C. E., LYDYARD, P. M., FRANZI, A. T. y D'ANNA, F. (1977): Medullary localization of extracellular immunoglobulin and aminopeptidase in lymphoepithelial follicles of the chicken bursa of Fabricius and rabbit appendix. Dev Comp Immunol, 1: 157-164.

- GROSSMAN, C.J., STROLITON, L.J. y NATHAN, P. (1979a): Rat thymic estrogen receptor. I. Preparation, location and physicochemical properties. *J. Steroid Biochem*, 2: 1233-1240.
- GROSSMAN, C.J., STROLITON, L.J. y NATHAN, P. (1979b): Rat thymic estrogen receptor. II. Physiological properties. *J. Steroid Biochem*, 2: 1241-1246.
- GUALTIERI, R. J., SHADDUCK, R. K., BAKER, D. G. y QUESENBERRY, P. S. (1984): Hematopoietic regulatory factors produced in long-term murine bone marrow cultures and the effect of irradiation. *Blood*, 64: 516-529.
- GUILLEMOT, F. P., OLIVER, P.D., PEAULT, B. M. y LE DOUARIN, N. M. (1984): Cells expressing Ia antigens in the avian thymus. *J Exp Med*, 160: 1803-1819.
- GULINO, A., SCREPANTI, I., TORRISI, M.R. y FRATTI, L. (1985): Estrogen receptors and estrogen sensitivity of fetal thymocytes are restricted to blast lymphoid cells. *Endocrinology*, 117: 47-54.
- GUY-GRAND, D., GRISCELLI, C. y VASSILLI, P. (1978): The mouse gut T-lymphocyte a novel type of T-cell: Nature, origin and traffic in mice in normal and graft-versus-host conditions. *J Exp Med*, 148: 1146-1160.
- HAELTIS, U. van (1967): Light and electron microscopic study of the normal and pathological thymus of the rat. I. The normal thymus. *Zoitschrf für Zellforschung*, 77: 534-553.
- HAKANSON, H., LARSON, L., I. y SUNDLER, F. (1974): Peptide and amine producing endocrine like cells in the chicken thymus. A chemical, histochemical and electron microscopic study. *Histochem* 39: 25-34.
- HAMBLIN, A. S. y EDGEWORTH, J. D. (1988): Does antigen presentation occur in the thymus?. En "Thymus Update. The Microenvironment of Human Thymus". M. D. kendal and M. A. Ritter, eds. Harwood Ac. Publishers. London. pp 135-153.
- HAMMOND, W. S. (1954): Origin of thymus in chick embryo. *J Morphol*, 95: 501-519.
- HART, M. y ZAA-BUR, I. (1991): Modulation of B cell maturation and migration of the thymus of SJL mice. *Thymus* 18:209-223.
- HASHIMOTO, Y. y SUGIMURA, M. (1976): Histological and quantitative studies on the postnatal growth of the thymus and the bursa of Fabricius in the White Pekin ducks. *Jap J Vet Sci*, 24: 65-82
- HAYES, I. G. (1970): Structure of the ellipsoid sheath in the spleen of the armadillo (*Dasypus novemcinctus*). A light and electron microscopic study. *J Morphol*, 132: 297-224.

HAUSERMAN, V., ZURBORN, K. H., SCHROEDER, L. y STUTTE, H. J. (1980): The origin of the dendritic reticulum cell. An experimental enzymehistochemical and electron microscopic study on the rabbit spleen. *Cell Tissue Res*, 209: 279-294.

HAYNES, B. F., SCEARCE, R. M., LOBACH, D. F. y HENSLEY, L. L. (1984): Phenotypic characterization and ontogeny of mesodermal-derived and endocrine epithelial components of the human thymic microenvironment. *The Journal of Experimental medicine*, 159: 1149-1168.

HAYNES, B. F. (1990): Human thymic epithelium and T cell development: current issues and future directions. *Thymus* 16: 143-157.

HEINEN, E., LILET-LECLERCQ, C., MASON, D. Y., STEIN, M., BONIVER, J., REDOUX, D., KINET-DENOEL, C. y SIMAR, L. J. (1984): Isolation of follicular dendritic cells from human tonsils and adenoids. II. Immunocytochemical characterization. *Eur J Immunol*, 14: 267-273.

HELLMAN, T. (1921): Studien über das lymphoide gewebe. Die bedeutung der sekundar follikel. *Beitr Path Anat*, 68: 33-363.

HELLMAN, T. (1925): Der lymphatische rachenting. En "Handbuck der Mikroskopeschen Anatomie der Menchen. Vol. 5". W. V. Mollendorf, ed. Springer. Berlin. pp 132-159.

HENRY, K. (1966): Mucin secretion and striated muscle in the human thymus. *Lancet*, 1: 183-185.

HENRY, K. (1978): The Thymus Gland. En "Systematic Pathology". K. Symmers, ed. Plenum Press. New York. p 2-45.

HENRY, K. y CHARLEMAGNE, J. (1980): Development of amphibian thymus: Morphological differentiation, multiplication, migration and lysis of thymocytes in the urodele Pleurodeles waltlii. *J Embryol Exp Morphol*, 57: 219-232.

HERTZBERG, C. y ORLIC, D. (1980): Iron-contains cytoplasmic inclusions in mouse bone marrow macrophages. *Acta Anat*, 108: 137-143.

HEUSSERMAN, U., ZURBORN, K. H., SCHROEDER, L. Y STUTTE, H.J. (1980): The origin of the dendritic reticulum cell. *Cell Tissue Res*, 209: 279-294.

HIGLEY, H. y ROWDEN, G. (1984): Thymic interdigitating reticulum cells demonstrated by immunocytochemistry, 6: 23-34.

HIROKAWA, K., McCLURE, J. E. y GLODSTEIN, A. L. (1982): Age-related changes in localization of thymosin in the human thymus. *Thymus*, 4: 19, 29-35.

HODGES, R. D. (1974): The Histology of the Fowl. Academic Press. London.

HODGES, R. D. (1979): The blood cells. En "Form and Fuction y Birds". A. S. King y A. Mclelland, eds. Academic Press. London. Vol. II, pp 361-379.

HOEFSSMIT, E. C. M. (1975): Mononuclear phagocytes, reticulum cells and dendritic cells in lymphoid tissues. En "Mononuclear Phagocyte". R. van Furth, ed. Blackwell Scientific Publication. Oxford.

HOEFSSMIT, E. C. M., KAMPERDIJK, E. W. A., HENDRIKS, H. R., BERNIS, R. H. J., y BALFOUR, B. M. (1980): Lymph node macrophages. EN "The Reticuloendothelial System. A Comprehensive treatise. Vol 1. Morphology. I. Carr and W. T. Daems, eds. Plenum Publ. New York. pp 417-449.

HOFFMAN-FEZER, G. y LADE, R. (1972): Postembryonale entwicklung und involution der bursa Fabricii beim hanshahn (Gallus domesticus). Z Zellforsch, 124: 406-418.

HOFFMAN-FEZER, G. (1973): Histologische untersuchungen an lymphatischen organen der Huhnes (Gallus domesticus) wahren des ersten lebensjahres. Z Zellforsch, 136: 45-58.

HOFFMAN-FEZER, G. RODT, H. GOTZE. D., THIERFELDER, S. (1977): Anatomical distribution of T and B lymphocytes identified by immuno histochemistry in the chicken spleen. Int Archs Allergy Appl Immun, 55: 86-95.

HOFFMAN-FEZER, G., ANTICA, M., SCHUH, R. y THIERFELDER, S. (1989): Distribution of injected anti-thy-monoclonal antibodies in mouse lymphatic organs. Evidence for penetration of the cortical blood-thymus barrier and for intravascular antibody-binding onto lymphocytes. Hibridoma, 8, 517-527.

HOGUE-ANGELETTI, R. y HICKEY, W.F. (1987): Neuroendocrine cells within immune tissues. Ann N. Y. Acad Sci, 496:78-74.

HÖKFELT, T., EFENDIC, S., HELLERSTRÖM, C., LUFT, R. y ARIMURA, A.(1975): Cellular localization of somatostatin in endocrine-like cells and neurons of the rat with special reference to the a-cells of the pancreatic islets and to the hypothalamus. Acta Endocr (Kbh) Suppl: 1-41.

HOLBROOCH, K. A., PERKINS, W. D. y GLICK, B. (1974): The fine structure of the bursa of Fabricius: "B" cell surface configuration and lymphoepithelial organization as revealed by scanning and transmission electron microscopy. J Reticuloendothel Soc, 16: 300-301.

HOLEROOCH, K. A., PERKINS, W. D. y GLICK, B. (1977): Contact sites between lymphoid cells of the bursa of Fabricius, in vivo and in vitro. Anat Rec, 189: 567-576.

HOMO, F., DARDENNE, M y DUVAL, D. (1980): Effects of steroids on concavalin A-induced blasts transformation of mouse lymphatic cells. Cell Immunol, 56: 381-391.

HOSHI, H. (1972): On the nature of the periellipsoidal lymphoid tissue of chicken spleen. Tohoku J Exp Med, 106: 285-293.

HOSHI, H. y MORI, T. (1973 a): Immunofluorescent detection of surface antigens specific to T and B lymphocytes in the chicken. Europ J Immunol, 3: 63-72.

HOSHI, H. y MORI, T. (1973 b): Identification of the bursa-dependent and thymus-dependent areas in the tonsilla cecalis of chickens. Tohoku J Exp Med, 111: 309-320.

HOSHI, H. y WEISS, T. (1978): Rabbit bone marrow after administration of saponin. An electron microscopic study. Lab Invest, 38: 67-80.

HOSHI, S., NUMOYA, T. y VEDA, S. (1988): Identification of B-L antigens on reticular epithelial cells of the bursa of Fabricius. Microbiol Immunol. 32: 173-186.

HUDSON, G. (1968): Crystalloid material in macrophages of mouse bone marrow. Acta Anat, 71: 100-107.

HUDSON, L. (1975): Immunoglobulin-bearing lymphocytes of the chicken. I. Heavy chain immunoglobulin commitment and organ distribution. Europ J Immunol, 5: 694-710.

HUDSON, G. y SHORTLAND, J.R. (1982): Bone marrow macrophages. En "The Reticuloendothelial System. A Comprehensive Treatise. Vol 1. Morphology". I. Carr and T. Daens, eds. Plenum Publ. pp 329-348.

HUFFNAGLE, G. B., RATCLIFFE, M. J. H. y HUPHRIES, E. H. (1989): Bu-2, a novel avian cell surface antigen on B cells and a population of non lymphoid cells, is expressed homogeneously in germinal centers. Hybridoma, 8: 589-604.

HOUSSAINT, E., BELO, M. y HALLET, M. M. (1976): Investigation on cell lineage and tissue interactions in the developing bursa of Fabricius through interspecific chimeras. Develop Biol, 2: 271-82.

HOUSSAINT, E., IASSILA, O. y VAINIO, O. (1989): Bu-1 antigen expression as a marker for B cell precursors in chicken embryos. Eur J Immunol, 19: 239-243.

HUMPHREY, J. H. (1981): Microenvironments in lymphoid tissues. En "Immune System, Vol 1." C. M. Stenberg and I. Lefkovitz, eds. Karger. Basel.

HUSSEIN, M. F., BADIR, N., EL RIDI, R. y AKEF, M. (1978 a): Differential effect on seasonal variation of lymphoid tissue of the lizard Chalcides ocelatus. Dev Comp Immunol, 2: 297-310.

HUSSEIN, M. F., BADIR, N., EL RIDI, R. y AKEF, M. (1978 b): Effect of seasonal variations on lymphoid tissue of the lizards Mabuya quinquetaeniata, Licht and Uromastix aegyptia, Forsk. Dev Comparative Immunol, 2: 469-478.

HUSSEIN, M. F., BADIR, N., EL RIDI, R. y AKEF, M. (1979): Lymphoid tissue of the snake Spalerosphis diadema in different seasons. Dev Comparative Immunol, 3: 77-88.

ISLER, H. (1976): Fine structure of chicken thymic epithelial vesicles. J Cell Sci, 20: 136-147.

ITO, T. y HOSHINO, T. (1966): Fine structure of the epithelial reticular cells of the medulla of the thymus in the golden hamster. Z Zelforsch, 69: 311-318.

IVANYI, J., MORGATROYD, L. E. y LYDYARD, P. M. (1972): Bursal origin of the bone marrow cells with competence for antibody formation. Immunology, 23: 107-122.

IZON, D. J., BOYD, R.L., WAANDERS, G.A. y KELSO, A. (1989): The myelopoietic inducing potential of mouse thymic stromal cells. Cell Immunol, 124: 264-277.

JANKOVIC, B. D. y METROVIC, K. (1967 a): Antibody-producing cells in the chicken, as observed by fluorescent antibody technique. Folia Biol Praha, 13: 406-412.

JANKOVIC, B. D. y METROVIC, K. (1967 b): Germinal centers in the tonsilla cecalis. Relationship to the thymus and the bursa of Fabricius. En "Germinal Centers in Immune responses". H. Cotier, N. Odartchenko, R. Schindler and C. C. Congdon, eds. Springer-Verlag. New York. p 34.

JANKOVIC, B. D. (1968): The development and function of immunologically reactive tissue in the chicken. Wiss Z. Friedrich Schiller Univ. Jena Math. Naturwiss. Reihe, 17: 137-148.

JANKOVIC, B. D., ISAKOVIC, K. y PETROVIC, S. (1972 a): Direct stimulation of lymphoid tissue of the chicken. I. Antibody producing, antibody-transferring and plaque forming capacity of the thymus, spleen, and bursa of fabricius following intratimic and intravenous injection of antigen. Europ J Immunol, 2: 18-31.

JANKOVIC, B. D., ISAKOVIC, K. y PETROVIC, S. (1972 b): Direct stimulation of lymphoid tissue of the chicken. II. Changing lymphoid organs following intrathymic and intravenous injection of antigen. *Europ J Immunol*, 2: 25-40.

JANKOVIC, B. D., ISAKOVIC, K. y PETROVIC, S. (1972 b): Direct stimulation of lymphoid tissue of the chicken. III. Haemagglutinin production, haemolysin forming cells and changes in lymphoid tissue following injection of guinea pig erythrocytes into the bone marrow. *Immunology*, 25: 663-680.

JANOSY, G., TIDMAN, N., SELBY, W. S., THOMAS, J. A., GRANGER, S., KUNG, P. C., y GOLDSTEIN, G. (1980): Human T lymphocytes of inducer and suppressor type occupy different microenvironments. *Nature*, 288; 81-86.

JANZARIK, H. (1981): Nucleated thrombocytoid cells. II. Phase- and interference contrast microscopic studies on blood cells of the domestic fowl. *Cell Tissue Res*, 219: 497-510.

JANZARIK, H. y MORGENSTERN, E. (1979): The nucleated thrombocytoid cells. I. Electron microscopic studies on chicken blood cells. *Throm Haemost*, 41: 608-621.

JANZARIK, H., SCHAVENSTEIN, K., y WICK, G. (1980): Antigenic surface determinants of chicken thrombocytoid cells. *Dev Comp Immunol*, 4: 123-125.

JEURISSEN, S. H. M. y KRAAL, G. (1987): Lymphocyte migration in the gut. *E O S*, 3: 111-116.

JEURISSEN, S. H. M., JANSE, E. M., EKINO, S., NIEUWENHUIS, P., KOCH, G. y de BOER, G. F. (1988 a): Monoclonal antibodies as probes for defining cellular subsets in the bone marrow, thymus, bursa of Fabricius and spleen of the chicken. *Vet Immunol immunopathol*, 19: 225-238.

JEURISSEN, S. H. M., JANSE, E. M., EKINO, S., KOCH, G. y de BOER, G. F. (1988 b): The monoclonal antibody CVI-CHNL-68.1 recognizes cells of the monocyte-macrophage lineage in chickens. *Dev Comp Immunol*, 12: 855-865.

JEURISSEN, S. H. M., JANSE, E. M., KOCH, G. y de BOER, G. F. (1989 a): Distribution and function of non lymphoid cells positive for monoclonal antibody CVI-ChNL-68.2 in healthy chickens and those infected with Marek's disease virus. *Vet Immunol Immunopathol*, 22: 123-133.

JEURISSEN, S. H. M., JANSE, E. M., KOCH, G. y de BOER, G. F. (1989 b): Postnatal development of the mucosa-associated lymphoid tissues in chickens. *Cell Tissue Res*, 258: 119-124.

JOEL, D. D., LASISSNE, J. A. y LEFEVRE, M. E. (1978): Distribution and fate of ingested carbon particles in mice. J Reticuloendothelial Soc, 24: 477-487.

JOLY, J. (1915): La bourse de Fabricius et les organs lympho-epitheliaux. Arch Anat Micros Morphol Exp, 16. 363.

JOLY, J: (1923): Traité technique d'hématologie, morphologie, histogenès, histophysiologie, histopatologie. A. Moline et fils. Paris.

JORDAN, H. E. (1935): The significance of the lymphoid nodule. Am J Anat, 57: 1-37.

JORDAN, H. E. (1936). The relation of lymphoid tissue to the process of blood production in avian bone marrow. Am J Anat, 59: 249-257.

JORDAN, H. E. (1938): Comparative hematology. En "Handbook of Hematology" Vol. II. H. Downey, ed. Paul B. Hoeber, New York. pp 750-862.

JORDAN, H. E. y ROBERTSON, J. M. (1942). Production of lymphoid nodules in bone marrow in pigeons after splenectomy. Am J Anat, 71: 181-203.

KAISERLING, E. y LENNER, T (1974): Die interdigitierende retikulumzelle im menschlichen lymphknoten. Eine spezifische zelle der thymusabhängigen region. Virchows Arch Abt B Cell Pathol, 16: 51-61.

KAISERLING, T., STEIN, E. y MULLER-HERMELINK, H. K. (1974): Interdigitating reticullun cells in the human thymus. Cell Tissue Res, 155: 47-55.

KALAKOV, Y. N. y GRACHOVA, A. I. (1970): Clasmatosis: Ultrastructure of cytoplasmic fragments from the spleen, lymph nodes and thymus of the rat. Protoplasma, 70: 167-177.

KALLAND, T. y FORSBERG, J.G. (1980): Occurrence of estrogen binding components in mouse thymus. A study using fluorescence technique. Immunol Letters, 1: 293-297.

KAMPERDIJK, E. W. A., RAAJMAKERS, E. M. LEEUW, J. H. S. de y HOEFMIT, E. C. M. (1978): Lymph node macrophages and reticulum cells in the immune response. I. The primary response to paratyphoid vaccine. Cell Tissue Res, 192: 1-23.

KAMPINJA, J., KROESE, F.G.M., DULJVESTIJN, A. M., MURAVSKA, M.B., POL, G. H. y NIEUWENHUIS, P. (1987): The rat thymus microenvironment: Subsets of thymic epithelial cells defined by monoclonal antibodies. Transplant Proc, 19: 3171-3181.

- KAO, I. y DRACHMAN, D. B. (1977): Thymic muscle cells bear acetylcholine receptors: possible relation to myasthenia gravis. *Science*, 195: 64-75.
- KAPA, E., OLAH, I. y TORO, I. (1968): Electron microscopic investigation of the thymus of adult frog (*Rana esculenta*). *Acta Biol Hung*, 19: 203-213.
- KENDALL, M. D. y FRAZIER, J. A. (1979): Ultrastructural studies on erythropoiesis in the avian thymus. I: Description of cell types. *Cell Tissue Res*, 199: 37-61.
- KENDALL, M. D. y SINGH, J. (1980): The presence of erythroid cells in the thymus gland of man. *J Anat*, 130: 183-199.
- KENDALL, M. D. (1980). Avian thymus glands: A review. *Dev Comp Immunol*, 4: 191-240.
- KENDALL, M. D., VAN DE WIJNGAERT, F. P., SCHURMAN, H. J., RADEMAKERS, L. y KATER, L. (1985): Heterogeneity of the human thymus epithelial microenvironment at the ultrastructural level. En "Microenvironments in the lymphoid system" *Advances in Experimental Medicine and Biology* Vol 186. G. G. B. Klaus, ed. Plenum Press, New York. pp 289-247.
- KENDALL, M. D. (1988): Anatomical and physiological factors influencing the thymic microenvironment. En "The Thymic Update" M. D. Kendall and M. A. Ritter, eds. Harwood Ac. Publisher. London. pp 27-65.
- KENDALL, M. D., SCHURMAN, H. J., FENTON, J., BROEKHUIZEN, R. y KAMPINGA, J. (1998): Implantation of cultured thymic fragments in congenitally athymic (nude) rats. Ultrastructural characteristic of the developing microenvironment. *Cell Tissue res*, 254: 283-294.
- KENNEDY, G. Y. (1970): Harderporphyrin: A new porphyrin from the harderian glands of the rat. *Comp Biochem Physiol*, 36: 21-29.
- KENNEY, D. M. y LINCK, R.W. (1985): The cytoskeleton of unstimulated blood platelets: structure and composition of the isolated marginal microtubular band. *J Cell Sci*, 78: 1-27.
- KETELSON, V. P. y WEKERLE, H. (1976): Thymus-derived striated muscle clones. An ultrastructural analysis of cell differentiation. *Differentiation*. 5: 185-187.
- KHOSLA, S. y OVALLE, W. K. (1986): Morphology and distribution of cystic cavities in the normal murine thymus. *Cell Tissue Res*, 248: 531-542.

- KIMURA, A. (1977): The epithelial-macrophagic relationship in Peyer Patches: An immunopathological estudy. Bull Osaka Med Sch, 23: 67-91.
- KING, A. S., y MC LELLAND, J. (1975): Outlines of Avian Anatomy. Bailliére Tindal (london) p 104-125.
- KINKADE, P. W. y COOPER, M. D. (1971): Development and distribution of immunoglobulin-containig cells in the chicken. J Immunol, 106: 371-382.
- KIRKMAN, H. y KIRKMAN-LIFF, B. (1985): The incidence of extracellular thymic cysts in intact and gonadectomized Syrian hamsters untreated and treated with diethylstibestrol and steroidal hormones. Thymus, 7: 95-109.
- KITAGAWA, M., OGATA, K., SUGIMURA, M. HASHIMOTO, Y. y KUDO, M. (1979): Thmus origin of globule leukocytes in chicken. Jpn J Vet Res, 27: 16-18.
- KLUG, H. (1980): Ultrastructure of interdigitating cells in the human tonsil. Acta Morpho Hungarica, 32: 113-119.
- KOHNEN, P., y WEISS, L. (1964): An electron microscopic study of thymic corpuscles in the guinea pig and the mouse. Anat Rec, 148: 29-58.
- KOTANI, M., FUKUMOTO, T. y BRANDON, M. R. (1981): Destruction of Hassall's corpuscles by macrophages in the sheep thymus. Cell Tissue Res, 217: 49-34.
- KRAUS, B. (1982): Formation of giant cells in vivo. Immunobiol, 161: 290-297.
- KREIPE, H., RADZUN, H. J., RUDOLPH, P., BARTH, J., HANSMANN, M. L., HEIDORN, K. y PARWARESCH, M. R. (1988): Multinucleated giant cells generated in vitro. Am J Pathol, 130: 232-243.
- KROES, F. G. y VAN ROOIJEN, N. (1982): The architecture of the spleen of the red-eared slider Chrysemys scripta elegans (Reptilia, Testudines). J Morphol, 173: 279-284.
- KROES, F. G. y VAN ROOIJEN, N. (1983): Antigen trappin in the spleen of the turtle Chrysemys scripta elegans. Immunology, 49: 61-68.
- KRUISBEEK, A. M., MOND, J. J., FOWLKES, B. J., CARMEN, J. A. BRIDGES, S. y LONGO, D. L. (1985): Absence of lyt-2-, L3T4⁺ lineage of T cells in mice trated neonatally with anti-I-A correlates with absence of intrathymic I-A bearing antigen-presenting cell function. J Exp Med, 161: 1029-1035.

KUMARARATNE, D. S., y MC LENNAN, E. C. M. (1981): Cells of marginal zone of the spleen are lymphocytes from recirculating precursors. Eur J Immunol, 11: 865-869.

KYENSKI, B.A. y KAPLAN, H.S. (1982): Lymphoepithelial interactions in the mouse thymus: phenotype and kinetic studies on thymic mouse cells. J. Immunol, 128, 2287-2295.

KYENSKI, B.A., TRAVIS, M. y KAPLAN, H.S. (1984): Intrathymic lymphopoiesis: stromal cell-associated proliferation of T cells is independent of lymphocyte genotype. J. Immunol, 133: 1111-1116.

KUHNEL, W. y BAIER, H. N. (1973): Morphologie und cytochemie der harderschen drüse von anatiden. Z Zellforsch Mikrosk Anat, 141: 255-262.

LANGER, K. H. y THONES, W. (1981): Characterization of cells involved in the formation of granuloma. Virchows Arch (Cell Pathol), 36: 177-194.

LANDRY, D., LAFONTAINE, M., BARTHELEMY, H., PAQUETTE, N., CHARTRAND, C., PELLETIER, M. y MONTPAISIS, S. (1989): Human thymic dendritic cell-thymocyte association: ultrastructural cell phenotype analysis. Eur J Immunol, 19: 1855-1860.

LA PUSHIN, R. W. y DE HARVEN, E. (1971): A study of glucocorticosteroid-induced pyknosis in the thymus and lymph node of the adrenalectomized rat. J Cell Biol, 50: 583-597.

LAWN, A. M., ROSE, M. E., BRADLEY, J. W. A. y RENNIE, M. C. (1988): Lymphocytes of the intestinal mucosa of chickens. Cell Tissue Res, 251: 189-195.

LAWRENCE, E. C., ARNAUD-BATTANDER, F., GRAYSON, J., KOSKI, I. R., DOLEY, N. J., MUCHMORE, A. V. y BLASE, R. M. (1981): Ontogeny of humoral immune function in normal chickens: a comparison of humoral secreting cells in bone marrow, spleen, lungs and intestine. Clin Exp Immunol, 43: 450-457.

LE, P.T., KURTZBERG, J. BRANDT, S.J., NIEDEL, J.E. HAYNES, B.F. y SINGER, K.H. (1988): Human thymic epithelial cells produce granulocyte and macrophage colony-stimulating factors. J. Immunol, 141: 1211-1217.

LECETA, J. (1984): Cambios estacionales en el sistema inmune de Mauremys caspica. Papel regulador del sistema neuroendocrino. Tesis Doctoral. Universidad Complutense. Madrid.

LECETA, J., VILLENA, A., RAZQUIN, B., FONFRIA, J. y ZAPATA, A. (1984): Interdigitating cells in the thymus of the turtle Mauremys caspica. Possible relationships to macrophages. Cell Tissue Res, 238: 381-385.

LECETA, J., GARRIDO, E., TORROBA, M. y ZAPATA, A. (1989): Seasonal modifications affecting the thymus microenvironment in the turtle Mauremys caspica. An ultrastructural study. Cell Tissue Res, 256: 213-223.

LECETA, J. ZAPATA, A. (1985): Seasonal changes in the thymus and spleen of the turtle Mauremys caspica. A morphometrical, light microscopical study. Dev Comp Immunol, 9: 653-668.

LECETA, J. y ZAPATA A.G. (1991): White pulp compartments in the spleens of the turtle Mauremys caspica. Cell Tissue Res, 266: 605-613.

LE DOUARIN, N. M. (1978): Ontogeny of hematopoietic organs studied in avian embryo interspecific chimeras. En "Differentiation of Normal and Neoplastic Hematopoietic Cells. Cold Spring Harbor Laboratory. New York. pp 5-31.

LE DOUARIN, N. M. y HOUSSAINT, E. (1974): L'origine des lymphocytes de la bourse de Fabricius étudié sur des chimeras embryonnaires de caille et de poulet. C R Acad Sci Paris, 278: 2975-2982.

LE DOUARIN, N. M., HOUSSAINT, E., JOTEREAU, F. V. y BELO, M. (1975): Origin of hematopoietic stem cells in embryonic bursa of Fabricius and bone marrow studied through interspecific chimeras. Proc Natl Acad Sci USA, 72: 2701-2705.

LE DOUARIN, N. M., JOTEREAU, F. y HOUSSAINT, E. (1976): The lymphoid stem cells in the avian embryo. En "Phylogeny of Thymus and Bone Marrow-Bursa Cells. R. K. Wright and E. L. Cooper, eds. Elsevier / North Holland Biomedical Press. Amsterdam. p 217.

LE DOUARIN, N. M., HOUSSAINT, E. y JOTEREAU, F. (1977): Differentiation of the primary lymphoid organs in avian embryos: Origin and homing of the lymphoid stem cells. En "Avian Immunology. A. A. Benedict, ed. Plenum Press. New York. p 29.

LE DOUARIN, N. M., MICHEL, G. y BAULIEU, E. E. (1980 a): Studies of testosterone-induced involution of bursa of Fabricius. Dev Biol, 75: 288-302.

LE DOUARIN, N. M., DIETERLEN-LIEVRE, F. y OLIVER, P. D. (1980 b): Ontogeny of primary lymphoid organs and lymphoid stem cells. Am j Anat, 170: 261-299.

LEFREVE, M. E. y JOEL, D. D. C. (1984): Peyer's patches epithelium: An imperfect barrier. En "Intestinal toxicology". C. M. Schiller. Raven Press. New York. pp 45-56.

LE LIEVRE, C. y LE DOUARIN, N. M. (1975): Mesenchymal derivatives of the neural crest: analysis of chimeric quail and chick embryo. JEEM, 34: 125-154.

LENNER, K., STAIN, H., MOHIR, N., KAISERLING, E. y MULLER-HERMELINK, H. K. (1978): Malignant lymphomas other than Hodgkin's disease. Springer-Verlag, New York.

LEWIS, J. C. (1979): 5-Hydroxytryptamine storage in pigeon thrombocytes. A biochemical and electron microscopic study. *J Submicr Cytol*, 11: 345-352.

LICHMAN, M. A. (1981): The ultrastructure of hemopoietic environment of the marrow: A review. *Exp Hematol*, 9: 391-410.

LOEWENTHAL, L. A. y SMITH, C. (1952) Studies on the thymus of the mammals. IV- Lipid-laden foamy cells in the involuting thymus of the mouse. *Anat Rec*. 112: 1-16.

LONG, P. L. y ROSE, M. E. (1970): Extended schizontogony of Eimeria mivati in beta-methasone treated chickens. *Parasitology*, 60: 147-158.

LOOPER, Y. B. y LOOPER, M. H. (1972): A histological study of the colic caeca in the bantam fowl. *J morphol*, 48: 585-609.

LUCAS, A. M. y JAMROZ, C. (1961) Atlas of Avian Hematology. U. S. Dept. of Agriculture. Agricultural monograph, 25. Washington.

LUPPETTI, M. y DOLFI, A. (1980): Concerning bidirectional transport by the lymphoid follicle-associated epithelial cells. *Cell Mol Biol*, 26: 609-613.

LUPPETTI, M. y DOLFI, A. (1982): A contribution to the study of the lymphoid follicle associated epithelial cells. *Z Mikrosk Anat Forsch*, 96: 212-220.

LUPETTI, M., DOLFI, A. y MICHELUCCI, S. (1983): The behavior of bursal lymphoid associated cells after treatment with testosterone. *Anat Rec*, 205: 177-183.

LUPETTI, M., DOLFI, A., GIANNESI, F., BIANCHI, F. y MICHELUCCI, S. (1990): Reappraisal of histogenesis in the bursal lymphoid follicle of the chicken. *Am J Anat*, 187: 287-302.

LYSCOM, N. y BRUETON, M. J. (1982): Intraepithelial lamina propria and Peyer's patches lymphocytes of the rat small intestine: isolation and characterization in terms of immunoglobulin markers and receptors for monoclonal antibodies. *Immunology*, 45: 775-783.

MAC RAE, E. K. y MEETZ, G. D. (1970): Electron microscopy of the ammoniacal silver reaction for histones in the erythropoietic cells of chick. *J Cell Biol*, 45: 235-245.

MAC RAE, E. K. y POWELL, R. E. (1979): Cytochemical reaction for cationic proteins as a marker of primary granules during development in chick heterophils. *Histochemistry*, 60: 293-308.

- MALL, F. P. (1900): The architecture of blood vessels of the dog's spleen. *Z Morfol*, 2: 1-42.
- MALL, F. P. (1902): On the circulation through the pulp of the dog's spleen. *Am J Anat*, 2: 315-332.
- MAC LENNAM, I. C. M., KUMARARATNE, D. S. y BAZIN, H. (1982): The lymphocytes of splenic marginal zone: A distinct B-cell lineage. *Immunol Today*, 3: 305-307.
- MAGNAN, A. (1911): Morphologie des caecum chez des oiseaux en fuction du regime alimentaire. *Annales des Sciences Naturelles, Zoologie*. T. 14 (9^e série).
- MANDEL, T. (1968): The development and structure of Hassall's corpuscles in the guinea pig. A light and electron microscope study. *Z Zellforsch*, 89: 180-192.
- MARIANO, M. y SPECTOR, W. G. (1974): The formation and properties of macrophage polikarions (inflammatory giant cells). *J Pathol*, 113: 1-19.
- MARCK, W. (1944): Die entwicklung der bursa Fabricii bei der ente. *Z Mikrsk Anat Forsch*, 54: 1-95.
- MARSHALL, G. E., SHORTLAND, J. R. y HUDSON, G. (1988): Crystalloid material in cells of the murine mononuclear phagocyte system. (*J Anat*, 157: 217-228.
- MARTIN MORENO, A. M. (1992): Efectos de los esteroides sexuales sobre sobre el microambiente no linfoide del timo de ratas adultas. Tesis doctoral. Universidad Complutense. Madrid.
- MATSUNO, K., FUJII, H. y KOTAMI, M. (1986): Splenic marginal zone macrophages and marginal metallophils in rats and mice. *Cell Tissue Res*, 246: 263-269.
- MAXWELL, M. H. (1978): The fine structure of granules in eosinophil leukocytes from aquatic and terrestrial birds. *Tissue & Cells*, 10: 303-317.
- MAXWELL, M. H. (1978): The development of eosinophils in the bone marrow of the fowl and the duck. *J Anat*, 125: 378-400.
- MAXWELL, M. H. (1985): Granulocyte differentiation in lymphoid organs of chick embryos after antigenic and mitogenic stimulation. *Dev Comp Immunol*, 9: 93: 106-125.
- MAXWELL, M. H. y SILLER, W. G. (1972): The ultrastructural characteristics of the eosinophil granules in six species of domestic bird. *J Anat (Lond)*, 112: 289-303.

MC ARTHUR, W. P., GILMOUR, D. G. y THORBECKE, G. J. (1973): Immunocompetent cell in the chicken. II. Synergism between thymus cells and either bursa or bone marrow cells in the humoral response to sheep erythrocytes. *Cell Immunol*, 8: 103-114.

MC CORKLE, F., STINSON, R. S., OLAH, I. y GLICK, B. (1979): The chickens femoral-lymph nodules: T & B cells and the immune response. *J Immunol*, 123: 667-693.

McFARLAND, E. J., SCEARCE, R. M. y HAYNES, B. F. (1984): The human thymic microenvironment: cortical thymic epithelium is an antigenetically distinct region of the thymic microenvironment. *The Journal of Immunology*, 133: 1241-1249.

MC CUSKEY, R. S. y MC CUSKEY, P. A. (1985): In vivo and electron microscopic studies of the splenic microvasculature in mice. *Experientia*, 41: 179-187.

METCALF, D. y MOORE, M. A. S. (1971): Embryonic aspects of haemopoiesis. En "Haemopoietic Cells". Amsterdam. North-Holland. pp 172-271.

MILICEVIC, N. M., MILICEVIC, Z., COLIC, M. y MUJOVIC, S. (1987): Ultrastructural study of macrophages in the rat thymus, with special reference to the cortico-medullary zone.

MILLER, J. J. (1969): Studies of the phylogeny and ontogeny of the specialized lymphatic tissue venules. *Lab Invest*, 21: 484-490.

MIYAMOTO, H., SEGUCHI, H. y OGAWA, K. (1980): Electron microscopic studies of the Schweigger-Seidel sheath in hen spleen with special reference to the existence of "closed" microcirculation. *J Electron Microsc*, 29: 158-172.

MIZUTANI, S., WATT, S.M., ROBERTSON, D., HUSSEIN, S., HEALY, L.E., FURLEY, A.J. y GREAVES, M.I. (1987): Cloning of human thymic subcapsular cortex epithelial cells with T lymphocyte binding sites and hematopoietic growth factor activity. *Proc Natl Acad Sci US*, 84: 4999-5003.

MOLL, M., LANE, B. L., ROBERT, F., GEENEN, V. y LEGROS, J.J. (1988): The neuroendocrine thymus. Abundant occurrence of oxytocin-vasopressin- and neurophysin-like peptides in epithelial cells. *Histochemistry*, 89: 385-390.

MORENO, A.M. y ZAPATA, A.G. (1991): In situ effects of steroids on the stroma of rat thymus. En "Lymphatic Tissues and In vivo Responses". B.A. Imhof, S. Berrih-Aknin and S. Ezine, eds. Marcel Dekker, Inc. New York, Basel, Hong Kong. pp 81-87.

MORI, T. y HOSHI, H. (1971): The periellipsoidal lymphoid tissue in chick spleen. A bursa-dependent area of white pulp. *Tohoku J Exp Med*, 104: 201-222.

MORIYA, O. y ICHIKAWA, Y. (1979): Accumulation of eosinophils and monocytes in lymphoid organs of chick embryos. I. effect of antigenic stimulation. *Microbiol Immunol*, 23: 515-522.

MORIYA, O. y ICHIKAWA, Y. (1982): Isolation of chicken eosinophils and their migration response in chicken embryos. *Dev Comp Immunol*, 6: 717-726.

MULLER, W. (18709: The Spleen. En "Striker's Histology, I. Engl Transl, New Sydenham Soc.

MURATA, M. (1959): Comparative studies of the spleen in sub-mammalian vertebrates. II. Minute structure of the spleen with special reference to the periarterial lymphoid sheath. *Bull Yamaguchi Med Sch*, 6: 83-105.

MURRAY, M., MILLER, H. R. P. y JARRET, W. F. H. (1968): The globule leukocyte and its derivations from the subepithelial mast cell. *Lab Invest*, 222: 132-148.

MUSTARD, J. F. y PECKHAM, M. A. (1968): Platelet phagocytosis. *Series haematol*, I, 2: 168-183.

NABARRA, B. y ANDRIANARISON, I. (1987): Ultrastructural studies of thymus reticulum: I. Epithelial component. *Thymus*, 9: 95-115.

NABARRA, B. y ANDRIANARISON, II. (1991): Ultrastructural studies of mouse thymic reticulum. II. Non-epithelial componenet. *Thymus* 17:39-61.

NAGY, Z. A. (1970): Histological study of the topographic separation of the thymus-type and bursa-type lymphocytes and plasma cell series in chicken spleen. *Zbl Veterinaarmed (A)*, 17: 427-429.

NAIR, M. K. (1973): The early inflamatory reaction in fowl. A light microscopical, ultrastructural and autorradiographic study. *Acta Vet Scand*, 42: 1-103.

NAIR, P. N. R. y ROSSINSKY, K. (1985): Organization of lymphoid tissue in the tonsilla lingualis. An ultrastructural study in Macaca fascicularis (Primates. Cercopithecoidea). *Cell tissue Res*, 240: 233-242.

NAKAMURA, M., HARIGAYA, K. y WATANABE, Y. (1985): Correlation between production of colony-stimulating activity (CSA) and adipose conversion in a murine marrow-derived preadipocyte line (H-I/A). *Proc Soc Exp Biol Med*, 179: 283-287.

NAKAMURA, H. y AYER-LELIEVRE, C. (1986): Neural crest cells and thymic myoid cells. *Current Topics in Developmental Biology*. 20: 111-115.

NAUKKARINEN, A., ARSTILA, A. V. y SORVARI, T. E. (1978): Morphological and functional differentiation of the surface epithelium of the bursa of Fabricii in chicken. *Anat Rec*, 191: 415-432.

NAUKKARINEN, A. (1982): The chicken bursa of Fabricius as a peripheral lymphoid organ- A light and electron microscopic study on the transport of colloidal carbon in the bursa. Ph D Thesis. University of Kuopio. Finlandia.

NAUKKARINEN, A. y SORVARI, T. E. (1982 a): Cellular transport of colloidal carbon in the follicle-associated epithelium of the chicken bursa of Fabricius. *J Reticuloendothel Soc*, 28: 473-482.

NAUKKARINEN, A. y SORVARI, T. E. (1982 b): Morphological and histochemical characterization of the medullary cells in the bursal follicles of the chicken. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand (C)*, 193-199.

NAUKKARINEN, A. y SORVARI, T. E. (1984): Involution of the chicken bursa of Fabricius. A light microscopic study with special reference to transport of colloidal carbon in the involuting bursa. *J Leukocyte Biol*, 35: 281-290.

NICOLAS, J. F., SAVINO, W., REANO, A., VIAC, J., BROCHIER, J. (1985): Heterogeneity of thymic epithelial cell (TEC) keratins-Immunohistochemical and Biochemical evidence for a subset of highly differentiated TEC in the mouse. *J Histochem Cytochem*, 33: 687-694.

NICOLAS, J.F., REANO, A., KAISERLIAN, D., THIVOLET, J. (1986): Epithelial cell heterogeneity in the guinea pig thymus: immunohistochemical characterization of four thymic epithelial subsets defined by monoclonal anti-keratin antibodies. *Eur J Immunol*, 16: 457-464.

NIEDORF, H. R. y WOLTERS, B. (1974): Feinstrukturelle untersuchungen an den makrophagen der bursa Fabricii des Huhns. *Beitz Path Bol*, 151: 75-86.

NIEUWENHUIS, P. (1971): On the origin and fate of immunologically competent cells. Thesis. Wolters-Noorzhoff. Groningen.

NIEUWENHUIS, P. y OPSTELTEN, D. (1984): Functional anatomy of germinal centers. *Am J Anat*, 170: 421-435.

NIEUWENHUIS, P., STET, R.J.M., WAGENAAR, J.P.A., WUBBENA, A.S., KAMPINJA, J. y KARRENBELD, A. (1988): The transcapsular route: a new for (self) antigens to by-pass the blood-thymus barrier. *Immunol Today*, 9: 372-375.

- NOLAN, J. A., TROJANOWSKI, J. Q. y HOGUE-ANGELETTI, R. (1985): Neurons and neuroendocrine cells contain chromogranin: detection of the molecule in normal bovine tissues by immunochemical and immunohistochemical methods. *J Histochem Cytochem*, 33: 791-798.
- NOSSAL, G. J. V., ABBOT, A., MITCHEL, J. y LUMMUS, Z. (1968): Ultrastructural features of antigen capture in primary and secondary lymphoid follicles. *J Exp Med*, 127: 277-290.
- ODEND'HAL, S. y BRAZILE, J. E. (1979 a): Diffusely infiltrated area of lymphoid cells in the cloacal bursa. *J Reticuloendothel Soc*, 25: 315-324.
- ODEND'HAL, S. y BRAZILE, J. E. (1979 b): Luminal lymphoid cells of the cloacal bursa. *Am J Vet Res*, 40: 1015-1018.
- ODEND'HAL, S. y BRAZILE, J. E. (1980): An area of T cell localization in the cloacal bursa of White Leghorn chickens. *Amer J Vet Res*, 41: 255-264.
- OHTA, Y., TOKIOKA, T., OKUDA, H. y SUWA, F. (1977): A scanning electron microscopic study of the splenic sheathed vessel of the pig. *Okajimas Folia Anat Jpn*, 54: 195-204.
- OLAH, I. y GLICK, B. (1977): Secretory cells in the medulla of the bursa of Fabricius. *Amer Zool*, 17: 915-923.
- OLAH, I. y GLICK, B. (1979): Structure of the germinal centers in the chicken caecal tonsil: Light and electron microscopic and autoradiographic studies. *Poult Sci*, 58: 195-220.
- OLAH, I. y GLICK, B. (1981): Secretory cells in the medulla of the bursal follicles: the small lymphocytes-like cells are precursors of the secretory cells. *Dev Comp Immunol*, 5: 639-648.
- OLAH, I. y GLICK, B. (1982): Splenic white pulp and associated vascular channels in chicken spleen. *Am J Anat*, 165: 445-451.
- OLAH, I., GLICK, B. y TAYLOR, R. L. (1984): Meckel's diverticulum. II. A novel lymphoepithelial organ in the chicken. *Anat Record*, 208: 243-252.
- OLAH, I. y GLICK, B. (1987): Bursal secretory cells: An electron microscope study. *Anat Rec*, 219: 268-274.
- OLAH, I., GLICK, B., MCCORKLE, F. y STINSON, R. (1979): Light and electron microscope structure of secretory cells in the medulla of bursal follicles of normal and cyclophosphamide treated chickens. *Dev Comp Immunol*, 3: 101-115.
- OLAH, I., ROHLICH, P. y TORO, I. (1975): Ultrastructure of lymphoid organs. An electron microscopic atlas. Masson et Cie. Paris.

- OLAZABAL, A., VILLENA, A., RAZQUIN, B. y ZAPATA A.G. (1983): Estudio histofisiológico de la respuesta inmune primaria en Bufo bufo. III Congreso Nacional de Histología. Universidad de Murcia. España.
- OLIVER, P. D., LE DOUARIN, N. M. (1984): Avian thymic accessory cells. *J Immunol*, 132: 1748-1755.
- OLSON, I. A. y POSTE, M. E. (1973): The vascular supply of the thymus in the guinea-pig and pig. *Immunology*, 24: 253-257.
- ORLANS, E. y ROSE, M. E. (1970): Antibody formation by transferred cells in inbred fowls. *Immunology*, 18: 473-491.
- OSMOND, D. G. y BATTEN, S. J. (1975): Formation and maturation of bone marrow lymphocytes. *J Reticuloendothel Soc*, 17: 97-112.
- OSMOND, D. G. y BATTEN, S. J. (1984): Genesis of B lymphocytes in the bone marrow: Extravascular and intravascular localization of surface Ig M-bearing cells in mouse bone marrow deleted by electron microscope, radioautography after in vivo perfusion of ¹²⁵I anti-IgM antibodies. *J Am Anat*, 170: 349-365.
- OWEN, R. L. (1977): Sequential uptake of horseradish peroxidase by lymphoid follicle epithelium of Peyer's patches in the normal and undestructed mouse intestine: an ultrastructural study. *Gastroenterology*, 72: 440-451.
- OWEN, R. L. (1983): Ultrastructure of antigen trapping epithelium of mucosal lymphoid organs. En *Mucosal Immunoregulatory Mechanisms*. Karger. Basel. p. 25.
- OWEN, R. L. y JONES, A. L. (1974): Epithelial cell specialization within human Peyer's patches: an ultrastructural study of intestinal lymphoid follicles. *Gastroenterology*, 66: 189-203.
- OWEN, R. L. y NEMANIC, P. (1978): Antigen processing structures of the mammalian intestinal tract: an SEM study of lymphoepithelial organs. *Scan Electron Microsc Part II*, 367-378.
- PAAVONEN, T., ANDERSON, L. C. y ADLERCREUTZ, H. (1981). Sex hormone regulation of in vitro immune response. Estradiol enhances human B cell maturation via inhibition of suppressor T cells in pokeweed mitogen-stimulated cultures. *J Exp Med*, 154: 1935-1945.
- PABST, R. (1987): The anatomical basis for the immune function of the gut. *Anat Embryol*, 176: 135-144.
- PAPADIMITROU, J. M. y VAN BRUGGEN, I. (1986): Evidence that multinucleate giant cells are examples of mononuclear phagocytic differentiation. *J Pathol*, 148: 149-157.

- PAPIERNIK, M. y HOMO-DELARCHE, F. (1983): Thymic reticulum in mice. III. Phagocytic cells of the thymic reticulum in culture secrete both prostaglandin E_2 and interleukin 1 which regulate thymocyte proliferation. *Eur J Immunol*, 13: 689-692.
- PAPIERNIC, M., LEPAULT, F. y PONTIUX, C. (1988): Synergistic effect of colony stimulating factors and IL-2 on prothymocyte proliferation linked to the maturation of macrophage, dendritic cells within L3T4-Lyt2-Ia-Mac-cells. *J Immunol*, 240: 1431-1433.
- PAT BUCY, R., CHEN, CH-L. H., CIMAK, J., LOSCH, U. y COOPER, M. D. (1988): Avian T cells expressing receptors localize in the splenic sinusoids and the intestinal epithelium. *J Immunol*, 141: 2200-2205.
- PAYNE, L. N. (1971): The lymphoid system. En "Physiology and Biochemistry of Domestic Fowl. D. J. Bell and B. M. Freeman, eds. Academic Press. New York. p 985.
- PEAULT, B. COLTEY, M. y LE DOUARIN, N.M. (1988): Ontogenic emergence of a quail leukocyte/endothelium cell surface antigen. *Cell Differentiation*, 23:165-174.
- PECK, R., MURTHY, K.K. y VAINIO, O. (1982): Expression of B-L (Ia-like) antigens on macrophages from chicken lymphoid organs. *J Immunol*, 129: 4-18.
- PELLETIER, M., TAUTU, C., LANDRY, D. MONTEPLAISIR, S., CHAR TRAND, C. y PERRAULT, C. (1986): Characterisation of human thymic dendritic cells in culture. *Immunology*, 58: 263-270.
- PERIS, S. A. (1978): Biología de la alimentación y reproducción del estornino negro (*Sturnus unicolor*, Temm). Tesis Doctoral. Facultad de Biología. Universidad Complutense. Madrid.
- PETERSON, R. COOPER, M. D. y GOOD, R. A. (1965): The pathogenesis of immunologic deficiency diseases. *Am J Med*, 38: 579-587.
- PINO, R. M. (1984): Ultrastructural localization of lectin receptors on the bone marrow sinusoidal endothelium of the rat. *Amer J Anat*, 169: 259-273.
- POTWOROWSKI, e. f. (1972): T and B lymphocytes: Organ and age distribution in the chicken. *Immunology*, 23: 199-217.
- QUESADA, J., AGULLEIRO, B., y HERNANDEZ, F. (1981): formación e involución de los nódulos linfoides de la bolsa de Fabricio de *Gallus gallus*. *Morfología Normal y Patológica. sec A*, 5: 209-230.
- QUESADA, J. y AGULLEIRO, B. (1984): Ultrastructure of granulopoiesis in tunica propria of the bursa of Fabricius. *Dev Comp Immunol*, 8: 219-224.

- RAPPAY, G. Y., BUKULYA, B. y BACSY, E. (1971): Fine structure, distribution and function of the rat thymic reticular cells in the perinatal life. *Acta Biol Hung*, 22: 187-196.
- RAUSCH, C. H., KAISERLING, E. y GOOS, M. (1977): Langerhans cells and interdigitating reticulum cells in the thymus dependent region of human dermatopathic lymphadenitis. *Virchows Arch B Cell Pathol*, 25: 327-341.
- RAVIOLA, E., RAVIOLA, G. (1967). Striated muscle cells in the thymus in two species of reptiles and birds: An electron microscopic study. *Am J Anat*, 121: 623-646.
- RAVIOLA, E., KARNOVSKY, M. J. (1972): Evidence for a blood-thymus barrier using electron opaque tracers. *J Exp Med*, 136: 466-498.
- REILLY, F. D., MC CUSKEY, P. A., MILLER, M. L., MC CUSKEY, R. S. y MEINEKE, H. A. (1979): Inervation of the periarteriolar lymphatic sheaths of the spleen. *Tissue Cell*, 11: 121-126.
- REITTERER, E. (1885): Citado por Romanoff (1960): "The Avian Embryo". The Macmillan Co. New York.
- REYNOLDS, E.S. (1963): The use of lead citrate at high pH as an electron opaque stain in electron microscopy. *J Cell Biol*, 17: 208-213.
- RHODIN, J. A. G. (1974): Histology. A Text and Atlas. Oxford University Press. New York, London, Toronto.
- RIES, S., KAUFER, I., REINACHER, M. y WEISS, E. (1984): Immunomorphologic characterization of chicken thrombocytes. *Cell Tissue Res*, 236: 1-3.
- RINGERTZ, N. R. y BOLUND, L. (1974): The nucleus during avian erithroid differentiation. En "The Cell Nucleus" Vol. III. H. Busch, ed. Academic Press. New York. pp 417-446.
- RINGOEN, A. R. (1929): Studies of avian bone marrow. *Am J Anat*, 44: 241-258.
- RITTER, M. A., SCHUURMAN, H. J., MACKENZIE, W. A., de MAAGD, R. A., PRICE, K. M., BROEKHUIZEN, R. y KATER, L. (1985): Heterogeneity of human thymus epithelial cells revealed by monoclonal anti-epithelial cells antibodies. En "Advances in Experimental Medicine and Biology. Vol 186: Microenvironments in the lymphoid system". G. G. B. Klaus, ed. Plenum Press. New York. 1985. pp 123-162.
- ROMANOFF, A. L. (1960): "The Avian Embryo". Mac Millan. New York.
- ROMPANNEN, T. y SORVARI, T. E. (1981): A morphometrical study of the chicken spleen with special reference to the bursa dependence of the white pulp. *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 65: 349-358.

- ROSE, M. E. (1979): Lymphatic system. En "Form and Function in Birds". A. S. King and J. McIlleland, eds. Academic Press. London. Vol I. p 341.
- ROSNER, A.J y KEREN, D. F. (1984): Demostration of M cells in the specialized follicle-associated epithelium overlying isolated lymphoid follicles in the gut. *J Leukocyte Bio*, 35: 397-404.
- ROUSE, R.V,, BOLIN, L. M., BENDER, L. M. y KYEWSKY, B.A. (1988): Monoclonal antibodies reactive wiht subsets of mouse and human thymic epithelial cells. *J Histochem Cytochem*, 36: 1511-1517.
- ROUX, M. E., Mc WILLIAMS, M., PHILLIPS-QUAGLIATA, T. M. y LAMM, M. E. (1981): Differentiation pathway of Peyer's patches precursors of IgA plasma cells in the secretory immune system. *Cell Immunol*, 61: 141-153.
- RUUSKANEN, O., TOIVANEN, A y RAEKALLIO, J. (1977): Histochemical characterization of chicken lymphoid tissues *Dev Comp Immunol*, 1: 231-240.
- RYWLIN, A. M., ORTEGA, R. S. y DOMINGUEZ, C. J. (1974): Lymphoid nodules of bone marrow: Normal and abnormal. *Blood*, 43: 389-400.
- SABIN, F. R. (1928): Bone marrow. *Physiol Rev*, 8: 191-244.
- SAINTIE-MARIE, G. (1963): Antigen penetration into the thymus. *J. Immunol.*, 91, 840-845.
- SAINTIE-MARIE, G. (1973): Cell migration and the thymus. En "Contemporary Topics in Immunobiology. 2. Thymus Dependency. A. J. S. Davies and R. l. Carter, eds. pp 111-117. Plenum Press, New York.
- SAINTIE-MARIE, G. (1974): Tridimensional reconstruction of the rat thymus. *Anat Rec*, 179: 517-520.
- SAINTIE-MARIE, G. y PENG, F. S. (1971): Emigration of thymocytes from the thymus: a review and study of the problem. *Rev Can Prol*, 30: 51-78.
- SAITO, H. (1977): Fine estructure of the reticular cells in the rat spleen, with special reference to their fibromuscular features. *Arch Histol Jap*, 40: 333-3345.
- SASAKI, K., MATSUMURA, G. e ITO, T. (1983): Crystalloid inclusion-containing macrophages in the bone marrow and red pulp of the mouse, whit particular relation to age, sex and hidrocorthisone administration: Qualitative and quantitative electron microscopy. *Archv Hist Jap*, 46: 381-391.
- SATO, K. (1977): Thymus dependency of antigen-binding cells in the bone marrow and spleen of chicks. *Immunology*, 32: 171-175.

- SAVINO, W., BARTOCCINI, E., HOMO-DELARCHE, F., GARNERAUT, M.C., ITOH, T., DARDENNE, M. (1988): Thymic hormone containing cells. IX. Steroids in vitro modulate thymulin secretion by human and murine thymic epithelial cells. *J Steroid Biochem*, 30(1): 479-484.
- SCHAFFNER, T., MUELLER, J., HESS, M. W., COTTIER, H., SORDAT, B. y ROPKE, C. (1974): The bursa of Fabricius. A central organ providing for contact between the lymphoid system and intestinal content. *Cell Immunol*, 13: 304-322.
- SCHANENSTEIN, K. y WICK, G. (1977): Surface antigens of chicken white pulp cells detected by heterologous antisera. En "Developmental Immunology". J. B. Solomon and J. D. Horton, eds. Elsevier, North-Holland, Amsterdam. pp 363-385.
- SCHLUNS, J. y GRAF, R. (1976): Über die peroxidase in der schwinemile. *Histochem*, 48: 219-232.
- SCHOENWOLF, G. C., BELL, L. A. y WATTERSON, R. L. (1981): Vasculogenesis of the bursa cloacalis (bursa of Fabricius) of the chicken embryo. *J Morphol*, 167: 35-42.
- SCHRADER, J. W., SCOLLAY, R. y BATTYE, F. (1983): Intramucosal lymphocytes in the gut: Lyt-2 and Lyt-1 phenotype of the granulated cells and evidence for the presence of both T-cells and mast cell precursors. *J Immunol*, 130: 558-564.
- SCHURMAN, H. J., VAN DE WIJNGAERT, F. P., DELVOYE, L., BROEKHUREN, R., McCLURE, J. E. y GOLSTEIN, A. E. (1985): Heterogeneity and age dependency of human thymus reticulo-epithelium in production of thymosin components. *Thymus*, 7: 12-23.
- SCHWEIGGER-SEIDEL, F. K. (1863): Untersuchungen über die Milz. II. Von den arterienenden der pulpa und den bahnen der blutes. *Virchows Arch*, 27: 460-504.
- SECOMBES, C. J. y MANNING, M. J. (1980): Comparative studies on the immune system of fishes and amphibian. I. Antigen localization in the carp, Cyprinus carpio. *J Fish Dis*, 3: 3399-412.
- SELBY, W. C., JANOSSY, G., GOLDSTEIN, G. y JEWELL, D. P. (1981): T-lymphocyte subsets in human intestinal mucosa: the distribution and relationship to MHL-derived antigens. *Clin Exp Immunol*, 44: 453-458.
- SHIER, K. J. (1963): The morphology of the epithelial thymus. Observations on lymphocyte depleted and fetal thymus. *Lab Invest*, 12: 316-326.
- SHUNDE, G. Z., HONGWEI, C., YINGZI, C. y ZHE, H. (1988): Studies on the origin of the follicle associated epithelial cells of bursa Fabricii. *Scientia Sinica (Ser B)*, 31: 558-563.

- SILVERIN, B. (1984): Annual gonadotropin and testosterone cycles in free-living male birds. *J Exp Zool*, 232: 581-587.
- SIMINIESCU, N (1978): The microvascular endothelium: segmental differentiations; transcytosis; selective distribution of anionic sites. En "Advances in Inflammatory research". Vol I. G. Weissman, ed. Raven Press, New York. pp61-70.
- SIMON, G. T. (1980): Splenic macrophages. En "The Reticuloendothelial System. A Comprehensive Treatise. Vol I. Morphology." I. Carr and T. Daems, eds. Plenum Pbl. Londres. pp 469-497.
- SINCLAIR, G. D. y BRASCH, K. (1975): The nucleated erythrocyte: a model for cell differentiation. *Rev Can Biol*, 34: 287- 303.
- SKUTELSKY, E. y FARQUHAR, M. G. (1976): Variations in distribution of Con A receptor sites and anionic groups during red blood cell differentiation in the rat. *J Cell Biol*, 71: 218-231.
- SMALL, V. y DAVIES, H. G. (1972): Erythropoiesis in the yolk sac of the early chick embryo: An electron and morphospectrophotometric study. *Tissue & Cell*, 4: 341-378.
- SMINIA, T. y JANSE, E. M. (1982): Distribution of IgM- and IgG-containing cells during the primary immune response in the rat spleen. *Cell Tissue Res*, 224: 25-31.
- SMINIA, T., WILDERS, M. M., JANSE, E. M. y HOEFSEMIT, E. C. M. (1983): Characterization of non-lymphoid cells in Peyer's patches of the rat. *Immunobiol*, 164: 136-143.
- SMITH, C., THACHER, E. C., KRAEMER, D. Z. y HOLT, E. S. (1952): Studies on the thymus of the mammals. VI. The vascular pattern of the thymus of the mouse and its changes during aging. *J Morphol*, 91: 199-200.
- SMITH, N. W., JARVIS, L. G. y KING, I. S. (1980 a): Cell proliferation in follicle associated epithelium of mouse Peyer's patch. *Am J Anat*, 159: 137-166.
- SMITH, N. W. y PEACOCK, M. A. (1980 b): "M" cells distribution in follicle associated epithelium of mouse Peyer's patches. *Am J Anat*, 159: 167-175.
- SOLAS, M. T. y ZAPATA, A. (1980): Gut-associated lymphoid tissue (GALT) in reptiles. Intraepithelial cells. *Dev Comp Immunol*, 4: 87-97.
- SOLNITZKY, S. (1937): The schweigger-Seidel sheath (ellipsoid) of the spleen. *anat Rec*, 69: 55-75.

SOLOMON, J. B. (1968): Ontogeny of cells producing haemolytic antibody or immunocyto-adherence to sheep erythrocytes in the chicken. *Immunology*, 14: 611-620.

SORRELL, J. M. (1988 a): Development of arteries in embryonic chick bone marrow with special reference to the appearance of periarterial granulopoietic sheaths. *Anat Rec*, 221: 730-738.

SORRELL, J. M. (1988 b): Ultrastructural localization of peanut lectin binding to the extravascular white blood cells in the bone marrow of embryonic chick. *Celltissue Res*, 251: 301-305.

SORRELL, J. M. (1988 c): Ultrastructural localization of fibronectin in bone marrow of the embryonic chick and its relationship to granulopoiesis. *Cell Tissue Res*, 252: 565-571.

SORRELL, J. M. y WEISS, L. (1980): Cell interactions between hematopoietic and stromal cells in embryonic chick bone marrow. *Anat Rec*, 197: 1-19.

SORRELL, J. M. y WEISS, L. (1982): Intercellular junctions in the hematopoietic compartments of embryonic bone marrow. *Am J Anat*, 164: 57-66.

SORRELL, J. M. VOCI, M. y WEISS, L. (1987): Ultrastructural localization of heparan sulfate and chondroitin sulfates associated with granulopoiesis in embryonic chick bone marrow. *Am J Anat*, 179: 186-197.

SORVARI, T. E., SORVARI, R., RUOTSALAINEN, P., TOIVANEN, A. y TOIVANEN, P. (1975): Uptake of environmental antigens by the bursa of Fabricius. *Nature*, 253: 217-219.

SORVARI, R. y SORVARI, T. (1977): Bursa Fabricii as a peripheral lymphoid organ: Transport of various materials from anal lips to the bursal lymphoid follicles with reference to its immunological importance. *Immunology*, 32: 499-526.

SOWDER, J. T. CHEN, C-L. H., AGER, L. L., CHAN, M. M. y COOPRE, M. D. (1988): A large subpopulation of avian T cells express a homologue of the mammalian T /U receptor. *J. Exp Med*, 167: 315-322.

SPEIRS, R. S. (1958): Advance in the knowledge of eosinophil in relation to antibody formation. *Ann NY Acad Sci*, 73: 283-296.

STALBERG, H. y PRYDZ, H. (1963): Studies on chick embryo thrombocytes. II. Function in primary hemostasis. *Thromb Diath Haemorrh*, 9, 291-299.

STET, R.J.M.; WAGENAAR-HILBERS, J.P.A. y NIENWENTIJS, P. (1987): Thymus localization of monoclonal antibodies circumventing the blood-thymus barrier. *Scand J. Immunol*, 25, 441-446.

- STIMSON, W. M. (1988): Oestrogen and human T lymphocytes: presence of specific receptors in the T-suppressor/cytotoxic subset. *Scand J Immunol*, 28, 3445-3450.
- STRAUSS, A. J. L., KEMP, P. G. y DOUGLAS, S. D. (1966): Myasthenia gravis. *Lancet* 1: 772-773.
- SUGIMOTO, YASUDA, T. y EGASHIRA, Y. (1977 a): Development of the embryonic chicken thymus. I. Characteristic synchronous morphogenesis of lymphocytes accompanied by the appearance of an embryonic thymus-specific antigen. *Dev Biol*, 56:281-292
- SUGIMOTO, YASUDA, T. y EGASHIRA, Y. (1977 b): Development of the embryonic chicken thymus. II. Differentiation of the epithelial cells studied by electron microscopy. *Dev Biol*, 56: 293-302.
- SUGIMOTO, M. y BOLLUM, F. J. (1979): Terminal deoxynucleotidyl transferase (Tdt) in chick embryo lymphoid tissues. *J Immunol*, 122: 367-376.
- SUGIMURA, M. y HASHIMOTO, Y. (1980): Quantitative histological studies on the spleen of ducks after neonatal thymectomy and bursectomy. *J Anat*, 131: 441-452.
- SULLIVAN, D. A. y WIRA, C. R. (1979): Sex hormone and glucocorticoid receptors in the bursa of Fabricius of immature chicks. *J Immunol*, 122: 2617-2622.
- SUNDLER, F., CARRAWAY, R. E., HAKANSON, R., ALUMETS, J. y DUBOIS, M. P. (1978): Immunoreactive neurotensin and somatostatin in the chicken thymus. A chemical and histochemical study. *Cell Tissue Res*, 194: 367-376.
- SYRJANEN, K. J. y NAUKKARINEN, A. H. M. (1982): Post-capillary venules in the T-cell area of chicken cloacal bursa with reference to the state of local immune response. En "Morphometry in Morphological Diagnosis". Y. Collan and T. Romppanen, eds. Kuopio University Press. Kuopio. Finland. pp 211-216.
- SZAKEL, A. K., KOSCO, M.H. y TEW, J.G. (1989): Microanatomy of lymphoid tissue during the induction and maintenance of humoral immune responses. Structure function relationships. *Ann Rev Immunol*, 7: 91-103
- SZENBERG, A. (1976): Ontogenesis of the immune system in birds. In "Comparative Immunology". J. J. Marchalonis, ed. Blackwell Scientific Publications. Oxford. p 419.
- TABLIN, F. y WEISS, L. (1983): The equine spleen: An electron microscopic analysis. *Am J Anat*, 166: 393-416

TAGLIABUE, A., BEFUS, A. D., CLARK, D. A. y BIENENSTOCK, J. (1982): Characteristic of natural killer cells in the murine intestinal epithelium and lamina propria. J Exp Med, 155: 1785-1796.

TALIAFERRO, W. H. y TALIAFERRO, L. G. (1955): Reactions of the connective tissue in chickens to Plasmodium gallinaceum and Plasmodium lophurae. I. Histopatology during initial infections and superinfections. J Infect Dis, 97: 99-136.

TATNER, M. F. y MANNING, M. J. (1982): The morphology of the trout Salmo gairdneri Richardson. Thymus: some practical and theoretical considerations. J Fish Biol, 21: 27-32.

TAVASSOLI, M (1977): Intravascular phagocytosis in the rabbit bone marrow. A possible fate of normal and senescent red cells. Brit J Haematol, 36: 323-326.

TAVASSOLI, M (1979): Fusion-fission reorganization of membrane: A developing membrane model for thrombocytopoiesis in megakaryocytes. Blood, cells, 5: 89-99.

TAVASSOLI, M (1981): Structure and function of sinusoidal endothelium of bone marrow. En "Advances of in the Morphology of Cells and Tissues". Alan R. Liss, Inc. New York. pp 249-256.

TAVASSOLI, M., SHAKLAI, M. (1979): Absence of tight junctions in endothelium of marrow sinuses: Possible significance for marrow vgress. British J Haematol, 41: 303-307.

TAYLOR, K. W., KAPLAN, H. M. y HIRANO, T. (1963): Electron microscope study of the turtle blood cells. Cytologia, 28: 248-256.

TAXI, J. (1965): Contribution a l'etude des connexions des neurones moteurs du systeme nerveux autonome. Am Sci Nat Zool Paris, 7: 413-674.

TAYLOR, C. R. y SKINNER, J. M. (1976): Evidence for significant hematopoiesis in the human thymus. Blood, 47: 305-313.

TEMPLE, S. A. (1974): Plasma testosterone titers during the annual reproductive cycle of starling Strunus vulgaris). Gen Comp Endocrinol, 22: 470-479.

TEW, J.G, KOSCO, M.H., BURTON, G.F. y SZAKAL, A.K. (1990): Follicular dendritic cells as accessory cells. Immunol Rev, 117: 185-212.

THOMA, R. (1895): Ueber die blutgefäße der milz. Verh Anat Ges, 9: 45-52.

THOMA, R. (1924): Der normale blutstrom und die venöse stanung in der milz. Virchows Arch, 249: 100-117.

- THORBECKE, G. J., GORDON, H. A., WOSTIMAN, B., WAGNER, M. Y REYNIERS, J. A. (1957): Lymphoid tissue and serum gamma globulin in young germ-free chickens. *J Infect Dis*, 101: 237-243.
- THISCHENDORF, F. (1967): On the evolution of the spleen. *Experientia*, 41: 143-284.
- TOIVANEN, A. y TOIVANEN, P: (1977): Histocompatibility requirements for cellular cooperation in the chicken: Generation of germinal centers. *J Immunol*, 118: 341-346.
- TOIVANEN, P. y TOIVANEN, A. GOOD, R. A. (1972): Ontogeny of bursal function in chicken. I. Embryonic stem cell for humoral immunity. *J Immunology*, 109: 1058-1067.
- TOIVANEN, P. y TOIVANEN, A. (1973): Bursal and post-bursal stem cells in chickens. Functional characteristics. *Europ J Immunol*, 3: 585-593.
- TORO, J., OLAH, I., ROHLICH, P. y VIGRACH, S. Z. (1969): Electron microscopy observations on myoid cells of the frog thymus. *Anat Rec*, 165: 329-342.
- TRAININ, N. (1974): Thymic hormones and the immune response. *Physiol Rev*, 54: 272-315.
- VAINIO, O., VEROMAA, T., EEROLA, E. y TOIVANEN, P. (1987): Characterization of two monoclonal antibodies against chicken T lymphocyte surface antigens. En "Avian Immunology" W. T. Weher and D. L. ewert, eds. Alan R. Liss, Inc. New York. pp 99-121.
- VAN BEKKUM, D. W., VAN DEN ENGH, G. J., WAGEMARER, G., BOL, S. J. L. y VISSER, J. W. M. (1979): Structural identity of pluripotential hemopoietic stem cells. *Blood Cells*, 5: 143-159.
- VAN FURTH, R., COHN, Z.A, HIRSCH, J. G., HUMPHREY, J. H., SPECTOR, W. G. y LANGEVOORT, H. L. (1972): The mononuclear phagocyte system: a new classification of macrophages, monocytes and their precursor cells. *Bull WHO*, 46: 845-854.
- VAN HAELEST, U. (1975): Light and electron microscopic study of the normal and pathological thymus of the rat. The normal thymus. *Z Zellforsch*, 77: 534-577.
- VAN DE WIJNGAERT, F. P., KENDAL, M. D., SCHURMAN, H. J., RADEMAKERS, L. H. M. F. y KATER, L. (1984): Heterogeneity of human thymus epithelial cells: an ultrastructural study. *Cell Tissue Res*, 237: 227-241.
- VAN EWIJK, W., ROZING, J., BRONS, M. H. C., y KIEPPER, D. (1977): Cellular events during the primary immune response in the spleen. A fluorescence light and electron microscopic study in germ-free mice. *Cell Tissue Res*, 183: 471-489.

VAN EWIJK, W. (1984): Immunohistology of lymphoid and non-lymphoid cells in the thymus in relation to T thymocyte differentiation. *Am J Anat.* 170: 311-330.

VAN EWIJK, W. y NIEUWENHUIS, P. (1985): Compartment domains and migration pathways of lymphoid cells in the splenic pulp. *Experientia*, 41: 199-208.

VAN RAUTENFELD, D. B. y BUDRAS, K. D. (1982): The bursa cloacale (Fabricii) of *Struthioniformes* in comparison with the bursa of other birds. *J Morphol*, 172: 123-138.

VAN VLIET, E., MELIS, M. y VAN EWIJK, W. (1984): Immunohistology of thymic nurse cells. *Cellular Immunology*, 87: 101-109.

VEERMAN, A. J. P. (1974): On the interdigitating cells in the thymus-dependent area of the rat spleen: a relation between the mononuclear phagocyte system and T-lymphocytes. *Cell Tissue Res*, 148: 247-257.

VEERMAN, A. J. P., y VAN EWIJK, W. (1975): White pulp compartments in the spleen of rats and mice. A light and electron microscopic study of lymphoid and non lymphoid cells types in T and B areas. *Cell Tissue Res*, 156: 417-437.

VELDMAN, J. E. (1970): Histophysiology and electron microscopy of the immune response. Part 1 and 2. Ph Tesis. Groningen. The Netherlands.

VELDMAN, J. E., KEUNING, F. J. y MOLENAAR, I. (1978 a): Site of initiation of the plasma cell reation in the rabbit lymph node. Ultrastructural evidence for two distinct antibody forming cell precursors. *Virchows Arch Abt B*, 28: 187-202.

VELDMAN, J. E. y KEUNING, F. J. (1978): Histophysiology of cellular immunity reactions in B-cell deprived rabbits. An X-irradiation model for delineation of an isolated T-cell system. *Virchows Arch Abt B*, 28: 203-216.

VELDMAN, J. E., MOLENAAR, I. y KEUNING, F. J. (1978 b): Electron microscopy of cellular immunity reactions in B-cell deprived rabbits. Thymus derived antigen reactive cells. Their microenvironment and progeny in the lymph node. *Virchows Arch Abt B*, 28: 217-228.

VELDMAN, J. E. y KAISERLING, E. (1980): Interdigitating cells. En "The Reticuloendothelial system. A Comprehensive Treatise. Vol 1. Morphology". I. Carr and W. T. Daems, eds. Plenum Plub. New york. pp 381-389.

VENELAFF, W. (1911): Über genesis und morphplogie der roten blutkorchchen der vögel. *Arch Mikr Anat*, 77: 277-432.

VIAC, J., SCHMITT, D., STAQUET, M. J. y THIVOLET, J. (1980): Epidermis-thymus antigenic relations whit special reference to Hassall's corpuscles. *Thymus*, 1: 319-328.

VICENTE, A. y ZAPATA, A. (1991): Ontogenetic development of the thymic stroma of Wistar rats. En" *Lymphatic Tissues and In Vivo Immune Responses*. B.A. Imhof, S. Berrih-Aknin, and S. Ezine, eds. Marcel Dekker, Inc. New york, Basel, Hong Kong. pp 49-54.

VILLENA, A., ZAPATA, A., RIVERA POMAR, J.M., GARCIA BARRUTIA, M. y FONFRIA, J. (1983): Structure of non-lymphoid cells during the postnatal development of the rat lymph nodes. Fibroblastic reticulum cells and interdigitating cells. *Cell Tissue Res*, 229: 219-232.

WARD, J. G. y MIDLETON, A. L. A. (1971): Whigth and histological studies of growth and regression in the bursa of Fabricius in the mallard, Anas platyrhynchos. *Can J Zool*, 49: 11-17.

WARD, P. y KENDALL, M. D. (1975): Morphological changes in the thymus of young and adult red-billed queleas (Quelea quelea, aves). *Phil Trans R Soc B*, 273: 55-64.

WARNER, N. L. (1972): Differentiation of immunocytes and the evolution of immunological potential. En "Immunogenicity Physico-Chemical and Biological Aspects. F. Borek, ed. North-Holland. Amsterdam, London. pp 467-547.

WARNER, N. L. y SZENBERG, A. (1962): Effect of neonatal thymectomy on the immune response in the chicken. *Nature*, 196: 784-792.

WARNER, N. L. y SZENBERG, A. (1964): The immunological function of the bursa of Fabricius in the chicken. *A Rev Microbiol*, 18: 252.

WARNER, N. L., UHR, J. W., THORBECKE, G. J. y OVARY, Z. (1969): Immunoglobulins, antibodies and the bursa of Fabricius. Induction of agammabulinemia and the loss of all antibody forming capacity by hormonal bursectomy. *J Immunol*, 103: 1317-1322.

WASKMAN, B. H. (1973): The homing pattern of thymus-derived lymphocytes in calf and neonatal mouse Peyer's patches. *J immunol*, 111: 878-884.

WEISS, L. (1963): Electron microscopic observations on the vascular barrier in the cortex of the thymus of the mouse. *Anat Rec*, 145: 413-438.

WEISS, L. (1964): The white pulp of the spleen. *Bull Johns Hopkins Hospital*, 115: 99-173.

WEISS, L. (1965): The structure of bone marrow. functional interrelationships of vascular and hematopoietic compartments in experimental hemolytic anemia. An electron microscopic study. *J Morphol*, 117: 468-538.

- WEISS, L. (1970): Transmural cellular passage in vascular sinuses of rat bone marrow. *Blood*, 36: 189-208.
- WEISS, L. y CHEN, L-T. (1975): The organization of hemopoietic cords and vascular sinuses in bone marrow. *Blood Cells*, 1: 617-638.
- WEISS, L. (1976): The hematopoietic microenvironment of the bone marrow: An ultrastructural study of the stroma in rats. *Anat Rec*, 186: 161-164.
- WEISS, L. (1980): The hematopoietic microenvironment of the bone marrow: An ultrastructural study of the interactions of blood cells, stroma and blood vessels. En "Blood Cells and Vessels walls: Functional interactions". Pitman Medical. London. Ciba Foundation Symposium, 84: 3-19.
- WEISS, L. (1981): Haemopoiesis in mammalian bone marrow. En "Microenvironments in haemopoietic and lymphoid differentiation". Pitman Medical. London. Ciba Foundation Symposium, 84: 5-21.
- WEISS, L., POWELL, R. y SCHIFFMAN, J. (1985): Terminating arterial vessels in red pulp of human spleen: a transmission electron microscopic study. *Experientia*, 41: 233-242.
- WEISS, L. y SAKAI, H. (1984): The hemopoietic stroma. *Am J Anat*, 170: 447-463.
- WEISSEMANN, W., PUSCH, I. y PAUL, N. (1979): 5-Hydroxytryptamine and ATP-storing organelles in nucleated thrombocytes. Morphological and biochemical studies on spindle cells of the duck. *Eur Cell Biol*, 19: 26-34.
- WEISSMAN, I.L., (1973): Thymus cell maturation. Studies on the origin of corticosterone-resistant thymus lymphocytes. *J. Exp. Med.*, 137, 504-515.
- WEKERLE, H., KATELSEN, U. P. y ERNST, M. (1980): Thymic nurse cells. Lymphoepithelial complexes in murine thymuses: Morphological and serological characterization. *J Exp Med*, 151: 925-944.
- WELSCH, U. y STORCC, V. (1982): Light and electron microscopical observations on the caecilian spleen. A contribution to the evolution of lymphatic organs. *Dev Comp Immunol*, 6: 293-302.
- WEITZEL, B. K., HORN, R.G. y SPICER, S. S. (1967): Fine structural studies on the development of heterophil and basophil granulocytes in rabbits. *Lab Invest*, 16: 349-382.
- WHITE, A. G., HENDERSON, D. G., ESLAMI, H. B. Y NELSEN, K. H. (1975). Localization of a protein antigen in the chicken spleen. Effects of various manipulative procedure on the morphogenesis of the germinal centre. *Immunology*, 28: 1-21.

WHITE, R. G., FRENCH, V. I. y STARK, J. M. (1970): A study of the localization of a protein antigen in the chicken spleen and its relation to the formation of germinal center. *J Med Microbiol*, 3: 65-83.

WILDERS, H. M., DREXHAGE, H. A., WELTEUREDEN, E. F., MULLINK, H., DUIJVESTIJN, A. y MEUWISSEN, S. G. M. (1983 a): Large mononuclear Ia positive cells in Peyer's patches. Isolation and characterization in rat, guinea pig and pig. *Immunology*, 48: 453-458.

WILDERS, H. M., SMINIA, T., PLESCH, B. E. C., DREXHAGE, H. A., WELTEUREDEN, E. F. y MEUWISSEN, S. G. M. (1983 b): Large mononuclear Ia-positive veiled cells in Peyer's patches. II. Localization in rat Peyer's patches. *Immunology*, 48: 461-467.

WILDERS, H. M., SMINIA, T., y JANSE, E. M. (1983): Ontogeny of non-lymphoid cells in the rat gut with special reference to large mononuclear Ia-positive dendritic cells. *Immunobiology*, 50: 303-309.

WOLF, J. L., RUBIN, D. H., FINBERG, R., KAUFFMAN, R. S., SHARP, A. H., TRIER, J. S. y FIELDS, B. N. (1981): Intestinal M cells a pathway for entry of reovirus into the host. *Science (Wash. D C)*, 212: 471-472.

WOLFE, H. R., SHERIDAN, S. A., BILSTAD, N. M. y JOHNSON, M. A. (1962): The growth of lymphoid organs and testes of chickens. *Anat Records*, 142: 485-495.

YAMADA, S., SUGIMURA, M. y KUDON, N. (1973): The weight and histological changes with age of the bursa of Fabricius in chicken. *Res Bull Obihiro Univ*, 8: 21-44.

YASUDA, T., SUGIMOTO, M., EGASHIRA, Y. (1981): Asymetric division of lymphoid cells of the embryonic chicken thymus. An ultrastructural study with the use of serial sectioning methods. *Immunol Letters*, 2: 311-316.

YOFFEY, J. M. (1962): A note of the thick-walled and thin-walled arteries on the bone marrow. *J Anat*, 96: 425-427.

YORBROUGH, J., WELLS, M. y GLICK, B. (1971): Phagocytosis: the metabolism of thrombocytes from intact and bursaless birds. *J Reticuloendothel Soc*, 9: 248-252.

ZAMBONI, L. y PENSE, D. C. (1961): The vascular bed of red bone marrow. *J Ultrastruct Res*, 5: 65-85.

ZAPATA, A. (1973): Contribución al estudio de la estructura y ultraestructura del timo de algunos reptiles. Tesis de Licenciatura. Universidad Complutense. Madrid.

ZAPATA, A. (1977): Estructura y ultraestructura de los órganos linfoides y linfomieloides de Peces. Tesis Doctoral. universidad Complutense. Madrid.

ZAPATA, A. (1980 a): Ultrastructure of elasmobranch lymphoid tissue. 1. Thymus and spleen. Dev Comp Immunol, 4: 459-468.

ZAPATA, A. (1980 b): Splenic erythropoiesis and thrombopoiesis in Elasmobranchs: An ultrastructural study. Acta Zool (Stockh), 61: 59-64.

ZAPATA, A. (1980): Lymphoid organs of teleost fish. I. Structure of the thymus of Rutilus rutilus. Dev Comp Immunol, 5: 427-438.

ZAPATA, A. (1982): Lymphoid organs of teleost fish. III. Splenic lymphoid tissue of Rutilus rutilus and Gobio gobio. DEV COMP IMMUNOL, 6: 87-94.

ZAPATA A. y CARRATO, A. (1980): Ultrastructure of elasmobranchs and teleost thrombocytes. Acta Zool (Stockh), 61: 179-182.

ZAPATA, A., LECETA, J. y VILLENA, A. (1981): Reptilian bone marrow. An ultrastructural study in the spanish lizard, Lacerta hispanica.

ZAPATA, A. y FERNANDEZ, J. (1981): The thymus of reptiles, emphasizing Lacerta hispanica and Elaphe escalearis with comparison to other vertebrates. Dev Comp Immunol.

ZAPATA, A., LECETA, J. y BARRUTIA, M. G. (1981): Ultrastructure of splenic white pulp of the turtle Mauremys caspica. Cell Tissue Res, 220: 845-855.

ZAPATA, A., GOMARIZ, R. P., GARRIDO, E. y COOPER, E. L. (1982): Lymphoid organs and blood cells of the caecilian Ichthyophis kohtaoensis. Acta Biologica (Stockh), 63: 11-16.

ZAPATA, A. G. y COOPER, E. L. (1990): "The immune system: comparative histophysiology". J. Willey and Sons Eds.

ZAPATA, A. G., TORROBA, M. y VARAS, A. (1992): Neuroendocrine-immune network in lower vertebrates. The role of steroid hormones. Immunol Today. 13: 142-147.

ZIPORI, D. y LEE, F. (1988): Introduction of interleukin-3 gene into stromal cells from the bone marrow alters hemopoietic differentiation but not modify stem cell renewal. Blood, 71: 586-596.

TABLAS

TABLA 1

CELULAS EPITELIALES DEL TIMO

	Características morfológicas	Localización
Tipo 1	Núcleo heterocromático Citoplasma electrodenso Numerosas prolongaciones Numerosas vesículas Haces de tonofilamentos Desmosomas Asociadas a una membrana basal	Subcapsulares, subtraveculares y perivasculares
Tipo 2	Más claras Núcleo adaptado a la forma celular Densos haces de tonofilamentos Vacuolas electrodensas Desmosomas	Corteza externa. Asociadas a linfocitos
Tipo 3	Núcleo irregular Citoplasma electrodenso Menor cantidad de tonofilamentos y de vacuolas Sus prolongaciones se extienden entre las células linfoides que quedan englobadas formando clusters	Corteza media y profunda
Tipo 4	Electrodensas Citoplasma ramificado, de aspecto hipertrofiado Algunos haces gruesos de tonofilamentos Gran vacuolización	Corteza profunda Borde córtico-medular
Tipo 6	Electroclaras De gran tamaño Orgánulos concentrados cerca del núcleo Digitaciones en la membrana celular Desmosomas	Borde córtico-medular Médula

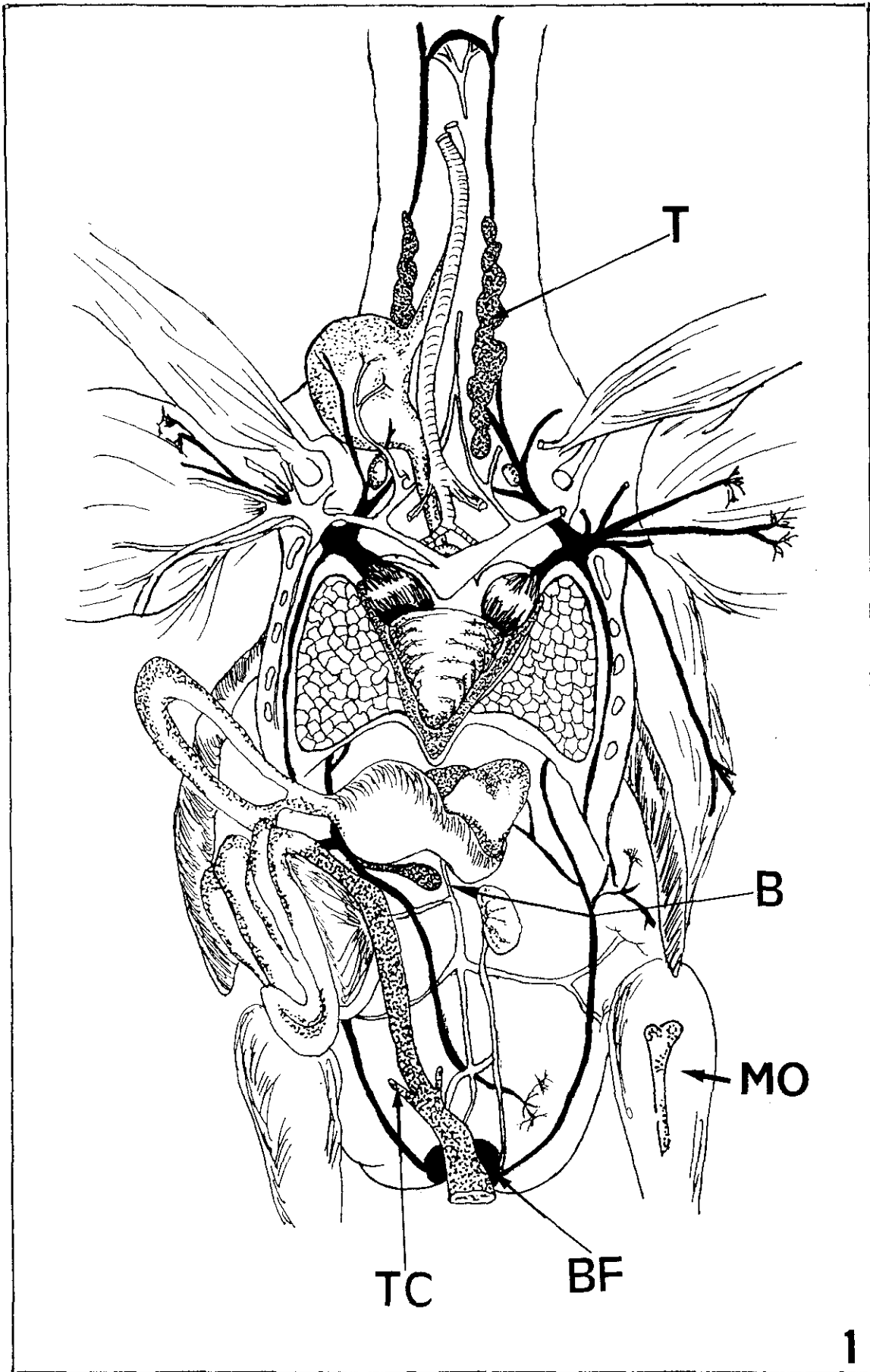
TABLA 2

Cambios histológicos en el timo de *Sturnus unicolor* a lo largo de su ciclo de vida.

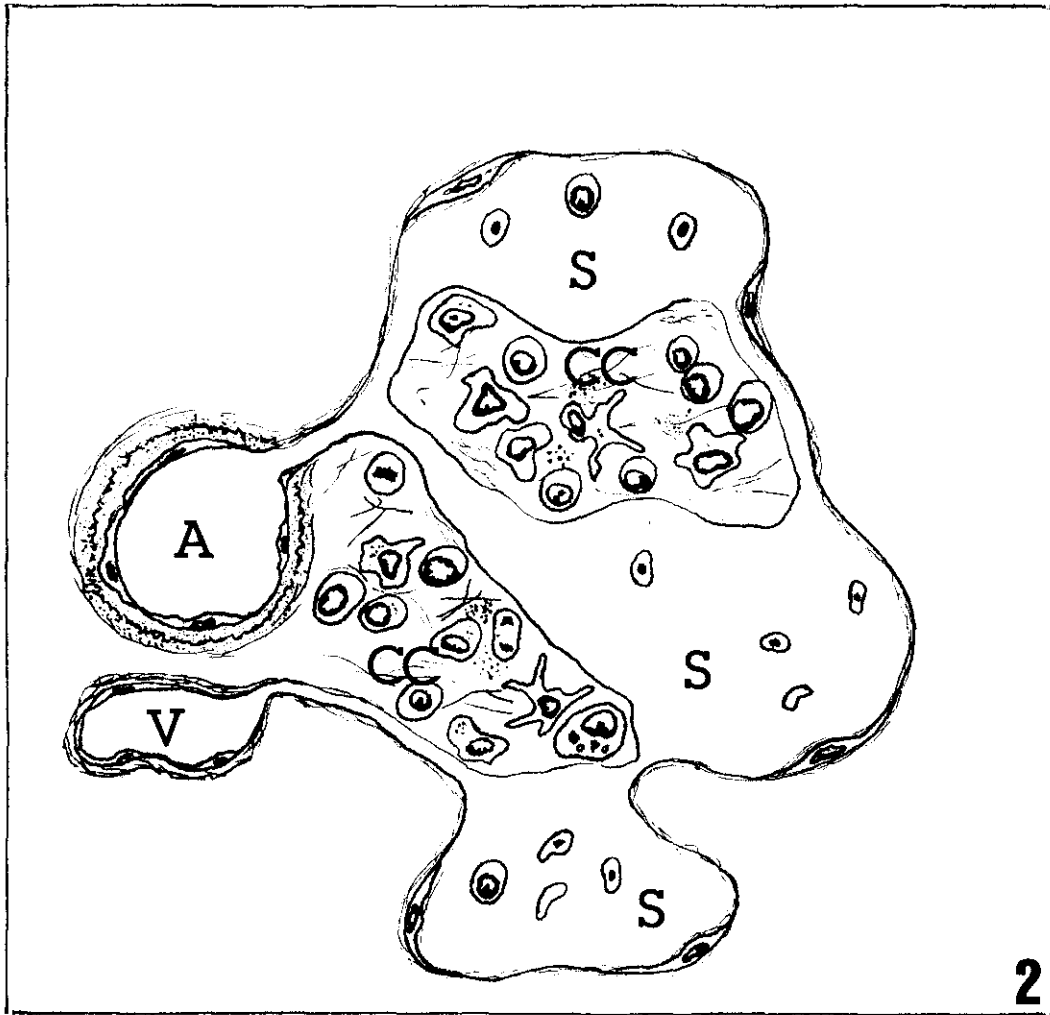
Periodo del ciclo	Estación	Histología del timo
Nacimiento - periodo juvenil	Abril - Junio	Timo normal Linfopoesis activa
Muda postjuvenil	Julio - Agosto	Lóbulos agrandados Eritropoesis intratímica
Periodo subadulto	Agosto (primer año)	Lóbulos en involución Incremento de células picnóticas corticales y quistes epiteliales
Apareamiento (para subadultos y adultos de años sucesivos)	Marzo - Junio	Lóbulos agrandados Eritropoesis intratímica
Muda de adulto	Agosto	Lóbulos involucionados Incremento de células picnóticas corticales y quistes epiteliales
Apareamiento (adultos de segundo año)	Marzo - Junio (segundo año)	Lóbulos agrandados Eritropoesis intratímica

ESQUEMAS

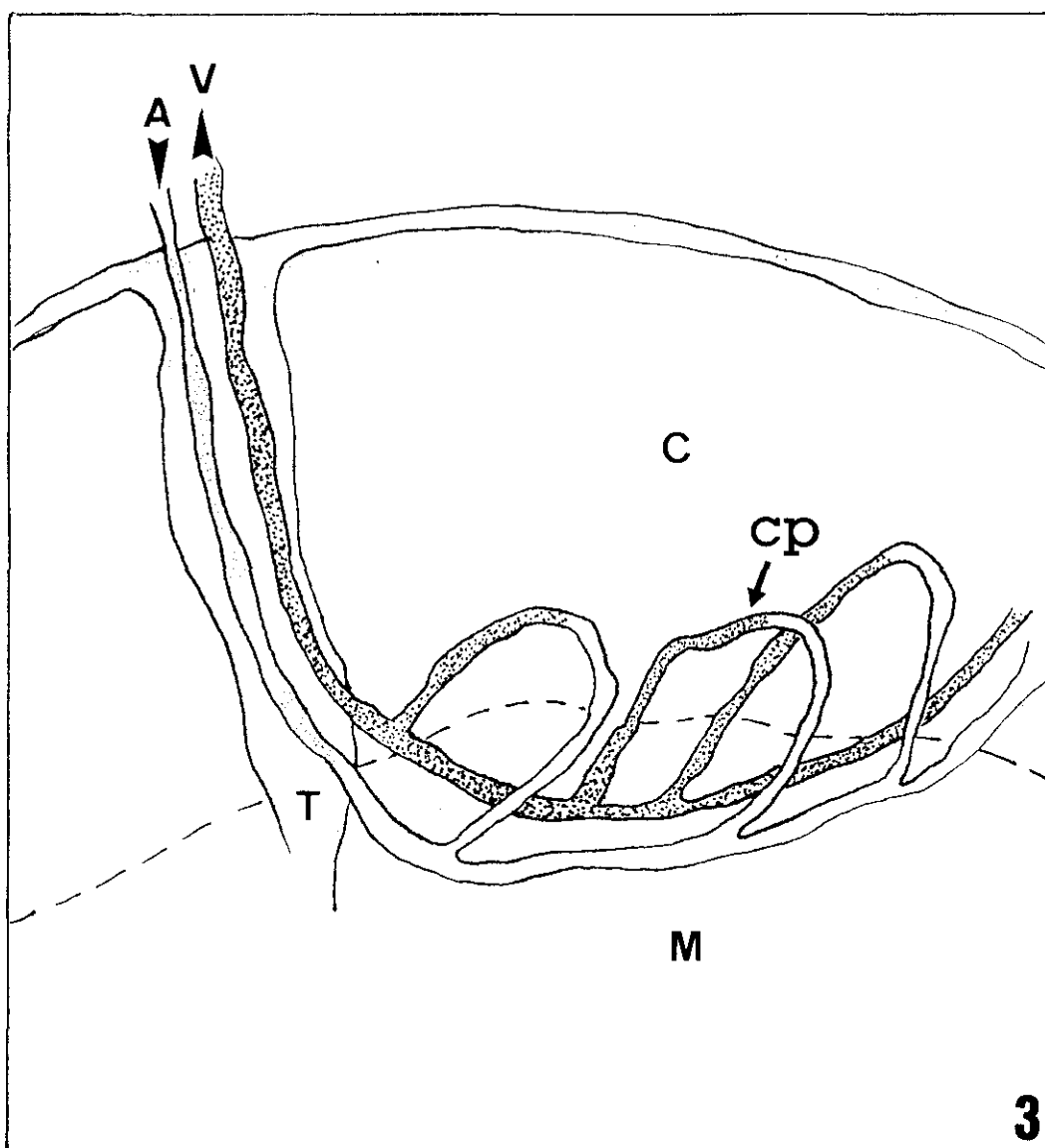
ESQUEMA 1. Localización de los principales órganos linfoides del estornino negro, Sturnus unicolor. T, timo; BF, bolsa de Fabricio; B, bazo; TC, tonsilas cecales; MO, médula ósea.



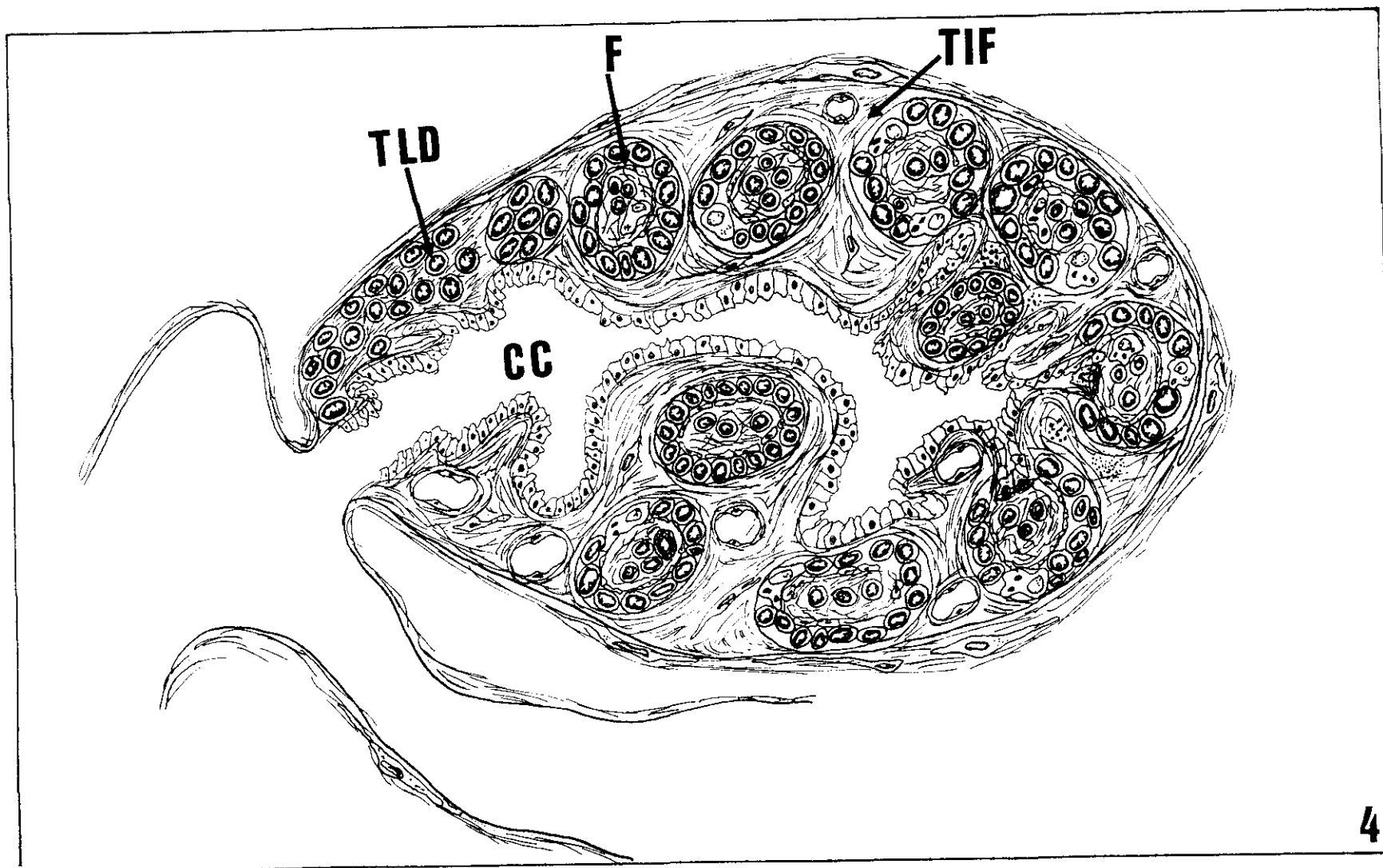
ESQUEMA 2. Relación entre los distintos componentes vasculares de la médula ósea de Sturnus unicolor. A, arteria; S, senos venosos; V, vena.



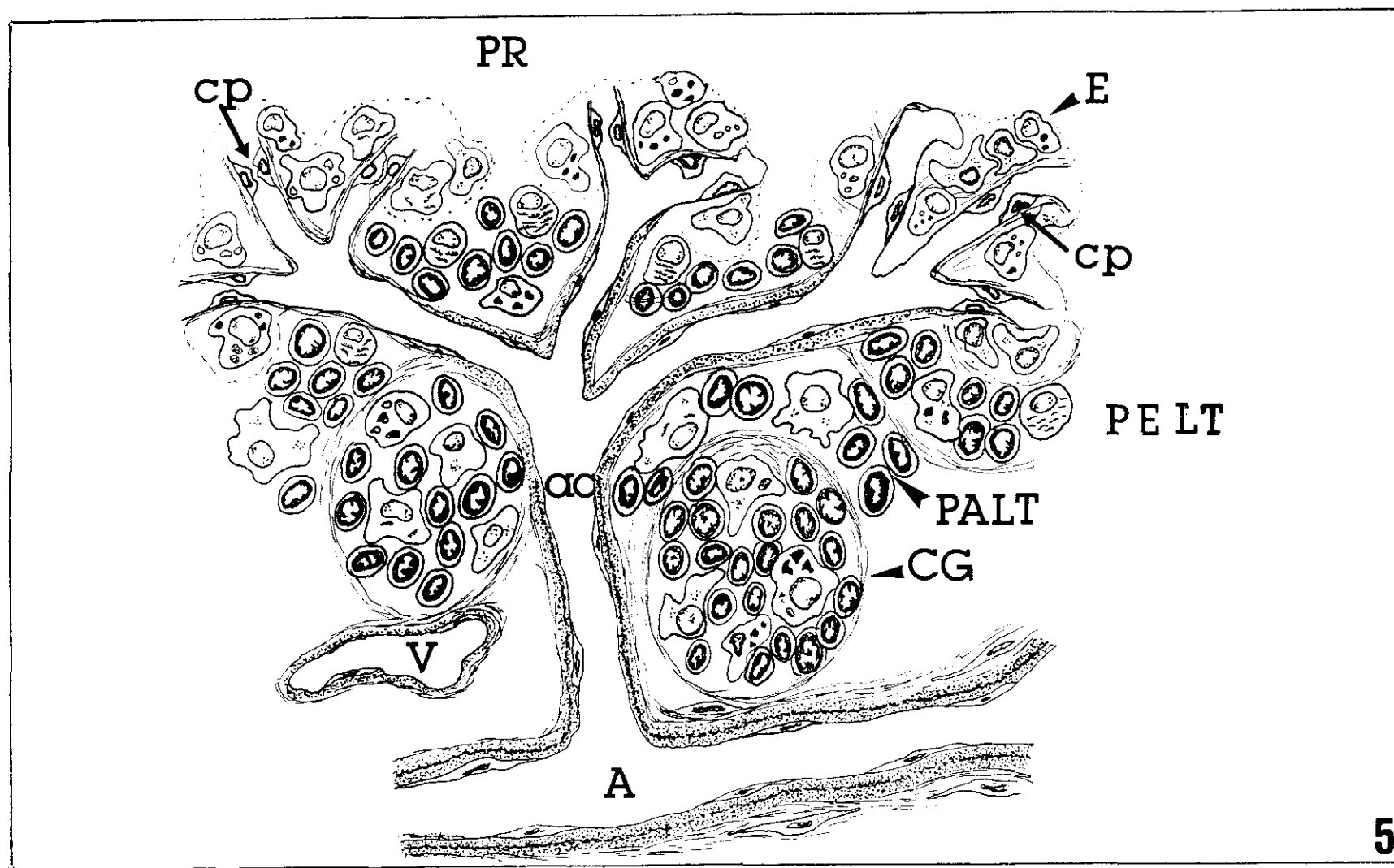
ESQUEMA 3. Vascularización en "arcada" de la corteza del timo de Sturnus unicolor. Las arterias (A) penetran con las trabéculas (T) distribuyéndose por la médula (M). De ellas se ramifican capilares (cp) que recorren la corteza (C) para confluír en las venas (V) medulares.



ESQUEMA 4. Distribución de los distintos componentes que incluye la lámina propia de la bolsa de Fabricio de Sturnus unicolor. F, folículos; TIF, tejido interfolicular; TLD, tejido linfoide difuso. CC, canal central.



ESQUEMA 5. Componentes de la pulpa blanca del bazo de Sturnus unicolor. A, arteria; ac, arteria centra; cp, capilar penicilado; E, elipsoide; PALT, tejido linfoide priarterial; CG, centro germinal; PELT, tejido linfoide perielipsoidal; PR, pulpa roja; V, vena.



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Ciencias Biológicas



ORGANOS LINFOIDES EN *Sturnus unicolor*.

Memoria presentada por

JOSE FONFRIA DIAZ para

optar al grado de Doctor

ICONOGRAFIA

Fig. 1. Corte semifino de la médula ósea de Sturnus unicolor donde se observan, senos (S) y cordones celulares (CC). 640x

Fig. 2. Capilar de un cordón celular de la médula ósea. Las células endoteliales (En) hacen protusión hacia la luz y se unen mediante complejos de unión (→). CR, célula reticular; L, linfocitos. 4.800x

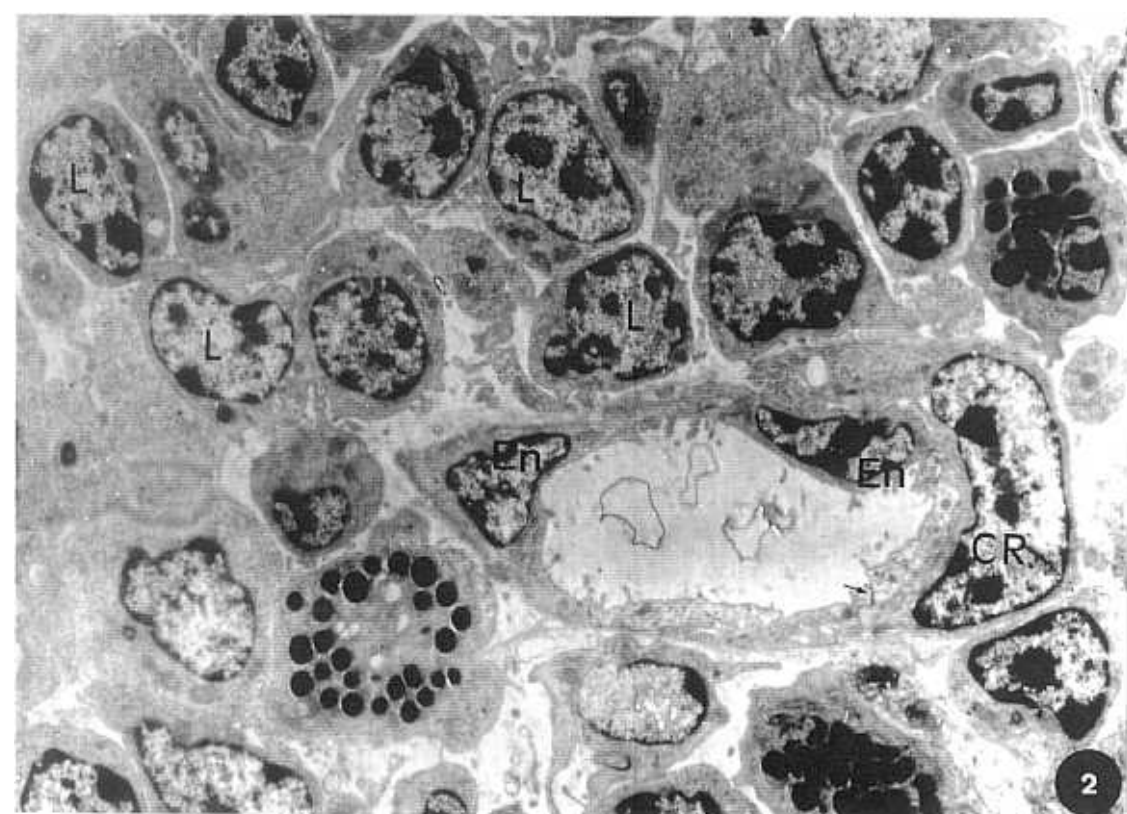
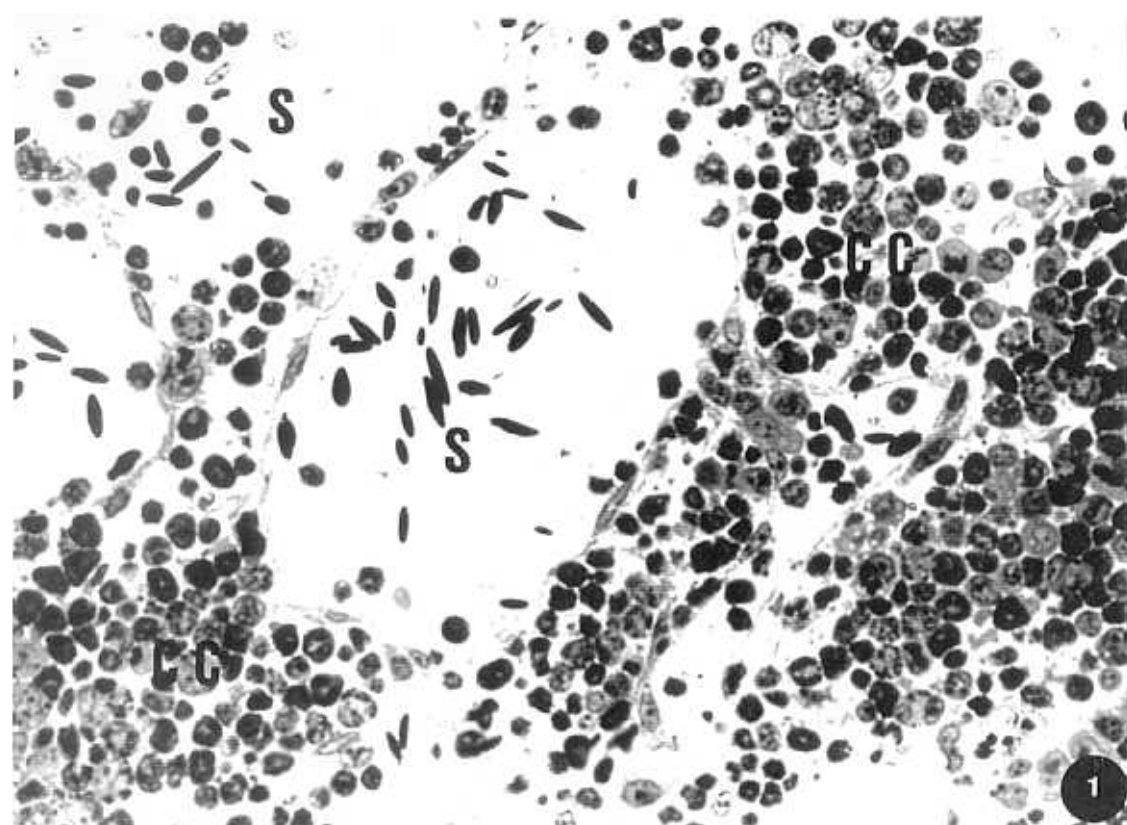


Fig. 3. Senos vasculares (S) de la médula ósea. En, célula endotelial. V, vacuola. G, granulocitos; ER, eritrocitos. 4.000x

Fig. 4. Celula endotelial (En) y célula reticular adventicia (CRA) de un seno vascular de la médula ósea. Se observan uniones entre estos dos tipos celulares (→). L, linfocitos. 5.800x

Fig. 5. Detalle de prolongaciones (p) de dos células endoteliales contiguas donde se observan contactos de tipo mácula adherens (→). 23.000x

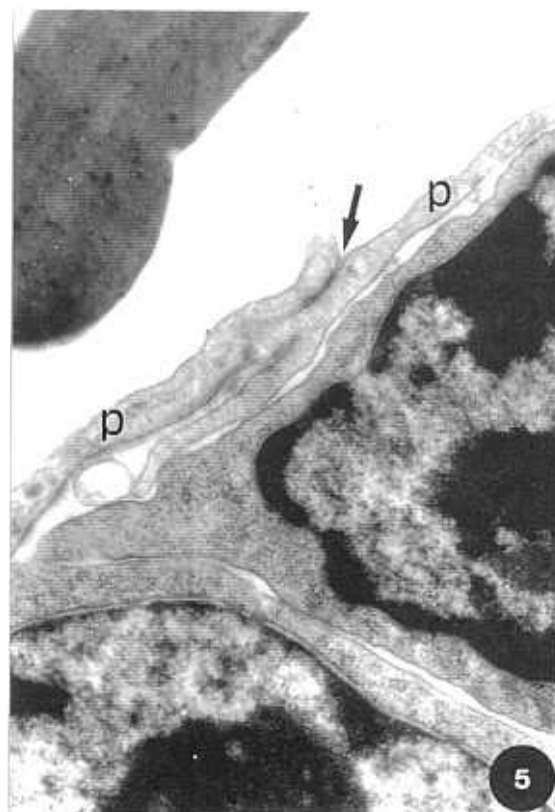
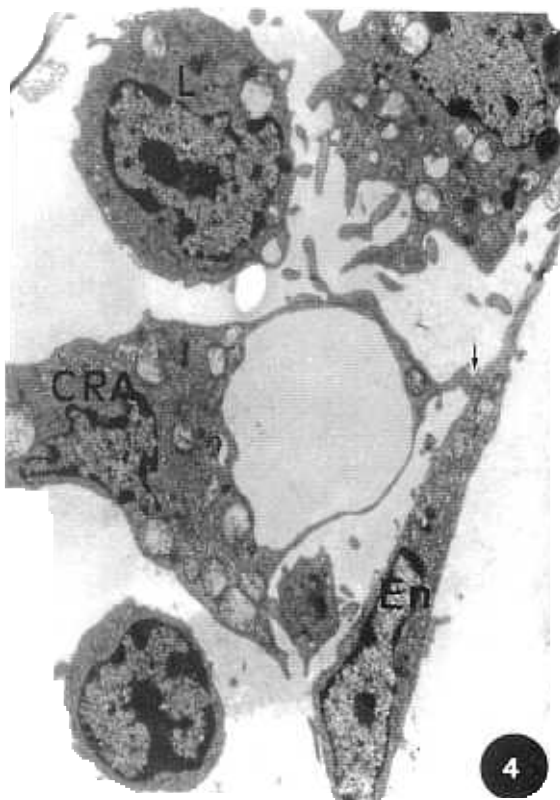


Fig. 6. Precursor hematopoiético pasando a través del endotelio de un seno de la médula ósea de Sturnus unicolor. Las prolongaciones (p) de las células limitantes se observan con los bordes redondeados (►). 9.500x

Fig. 7. Precursor de célula sanguínea (PH) en contacto con prolongación (p) de célula reticular adventicia. Sobre la prolongación se observa una célula endotelial (En). En este espacio intercelular se observa sustancia amorfa semejante a una basal (→). 9.500x

Fig. 8. Gotas lipídicas (gl) en el citoplasma de una célula reticular adventicia de la médula ósea. S, seno; L, linfocito. 6.000x

Fig. 9. Célula reticular (CR) del estroma de los cordones celulares de la médula ósea. Sus prolongaciones presentan contactos (►). G, granulocito. 11.500x

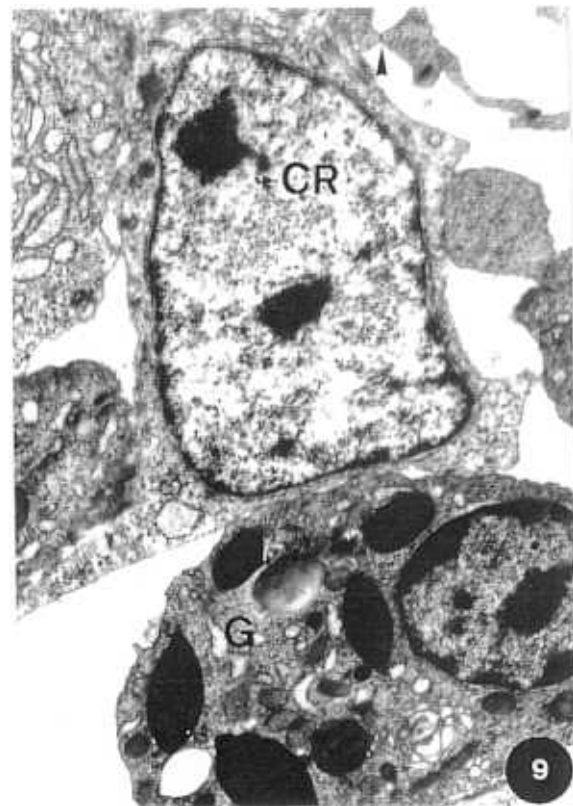
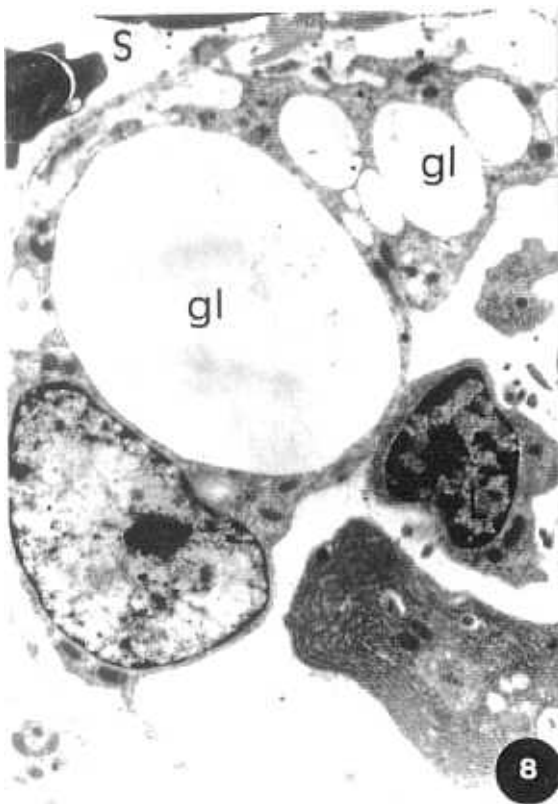
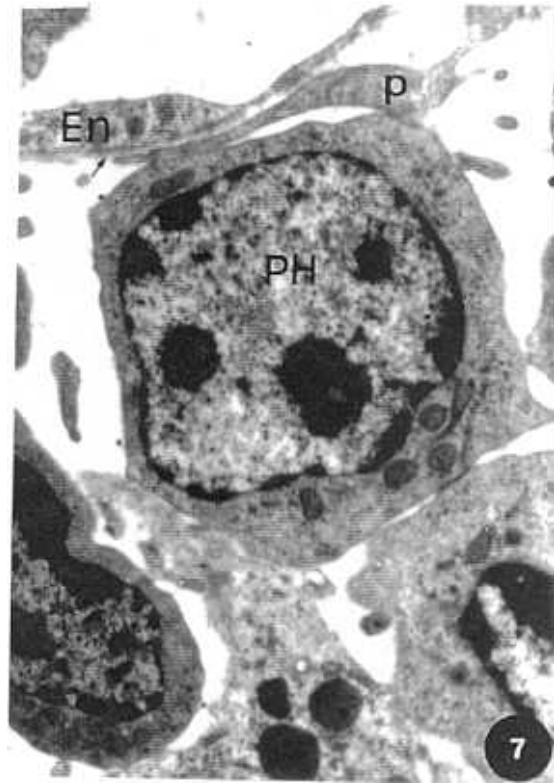
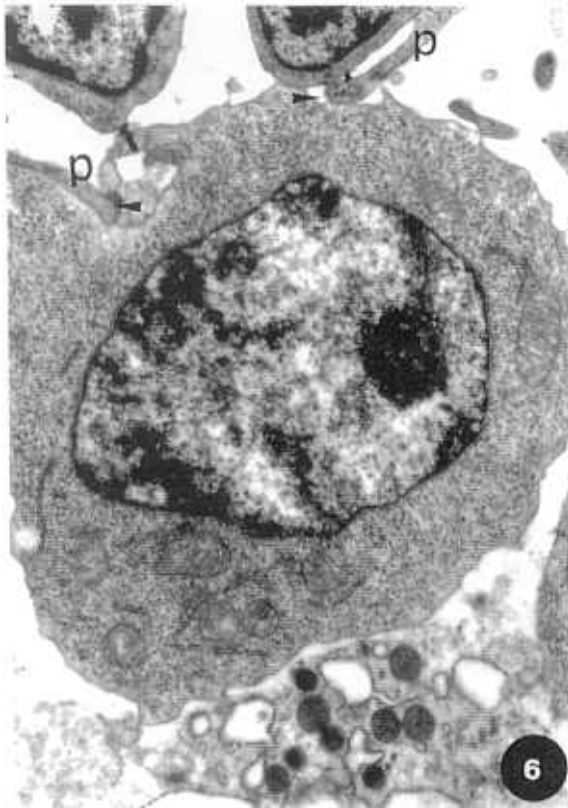


Fig.10. Posible precursor hematopoyético en los cordones de la médula ósea. Esta célula presenta contactos con una célula reticular (CR). Vesícula cubierta (→). Nu, nucleolo. 18,600x

Fig.11. Precursor hematopoyético en cuyo citoplasma se observan gran cantidad de polisomas. Presenta contactos (→) con prolongaciones de células reticulares (CR). Nu, nucleolo. 9.500x

Fig.12. Precursor hematopoyético en mitosis en un cordón celular de la médula ósea de Sturnus unicolor. 9.500x

Fig.13. Grupo de células eritroides en distintos grados e diferenciación. ER, eritrocito. EB, eritroblasto; RE, reticulocito. 7.500x

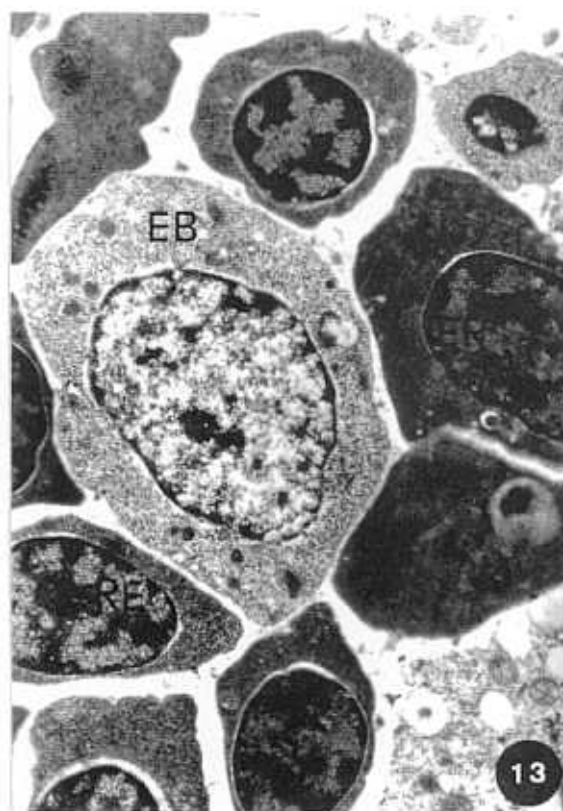
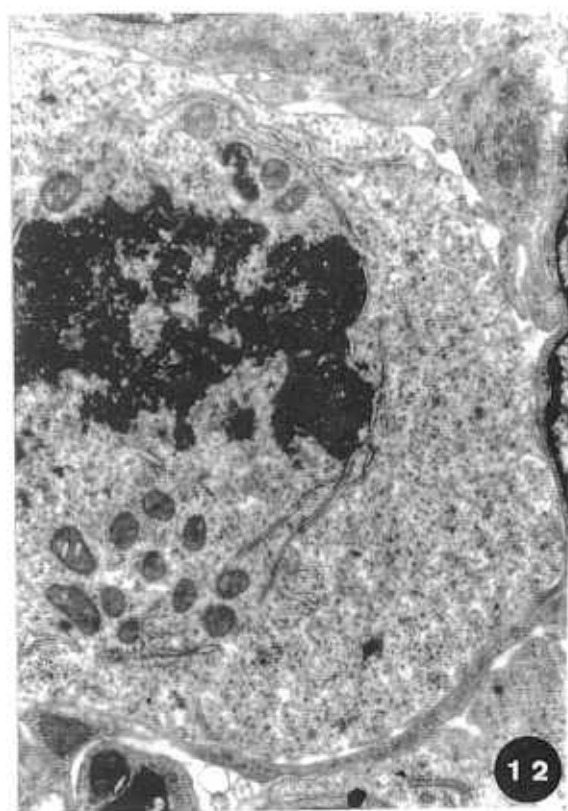
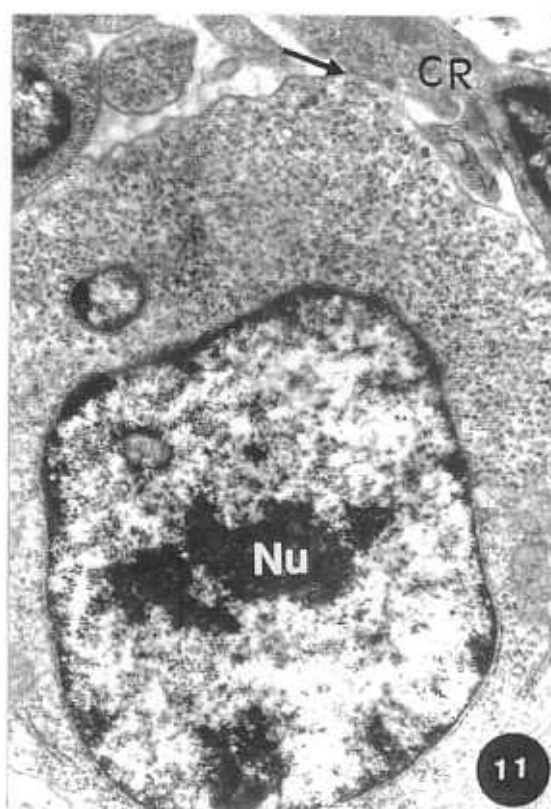
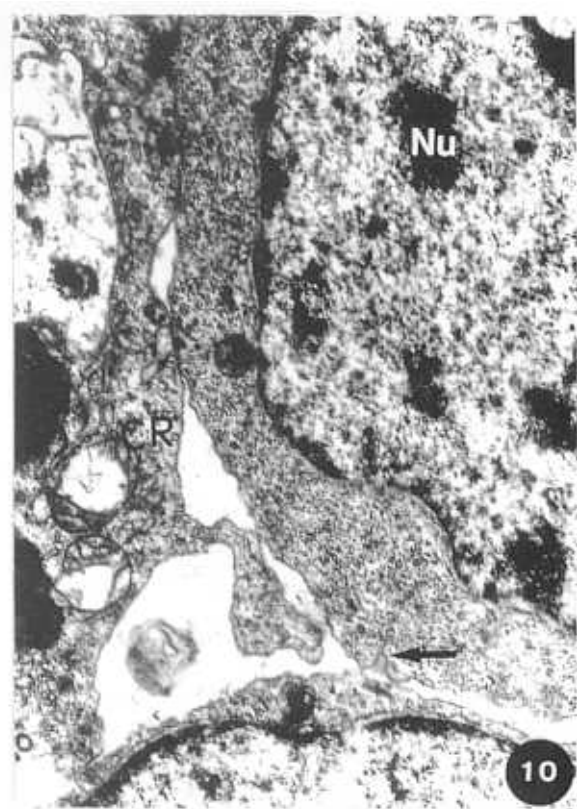


Fig.14. Precursores eritropoyéticos (PE) manteniendo contactos entre ellos (→) y con una prolongación (p) de célula endotelial (►). Seno (S). 8.000x

Fig.15. Detalle de la figura anterior de la zona de contacto (►) un precursor eritropoyético (PE) y la prolongación de una célula endotelial (En). 23.000x

Fig.16. Eritroblasto basófilo (EB), reticulocito (RE) y eritrocito maduro (ER) en un seno de la médula osea. Observe el aumento progresivo de hemoglobina y la presencia de vesículas cubiertas (→) en las formas inmaduras. 14.000x

Fig.17. Eritroblastos policromatófilos manteniendo contactos entre ellos (►). Note la mayor condensación de la cromatina, la presencia de vesículas cubiertas (→) así como la acumulación de hemoglobina que penetra a través de poros nucleares (*). 18.200x

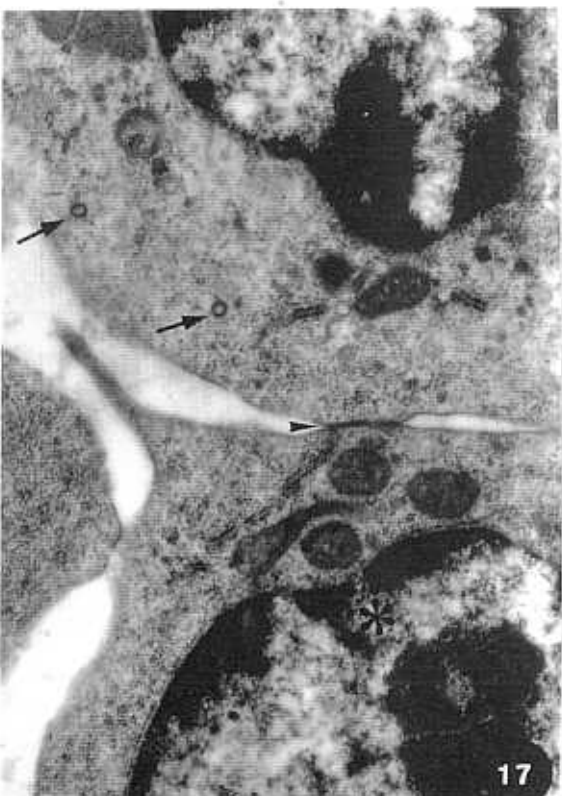
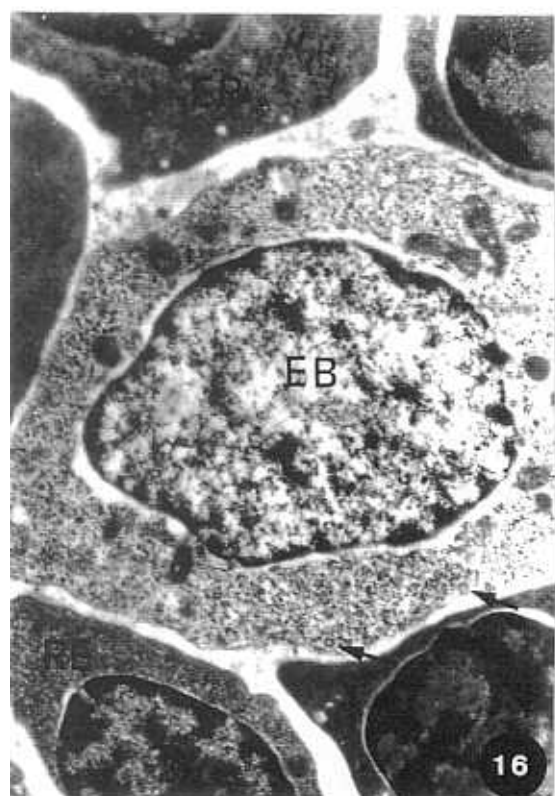
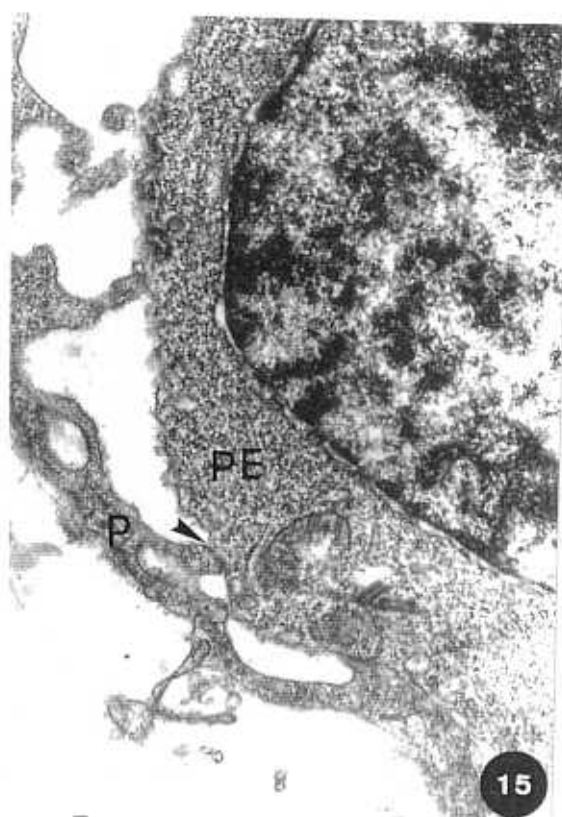
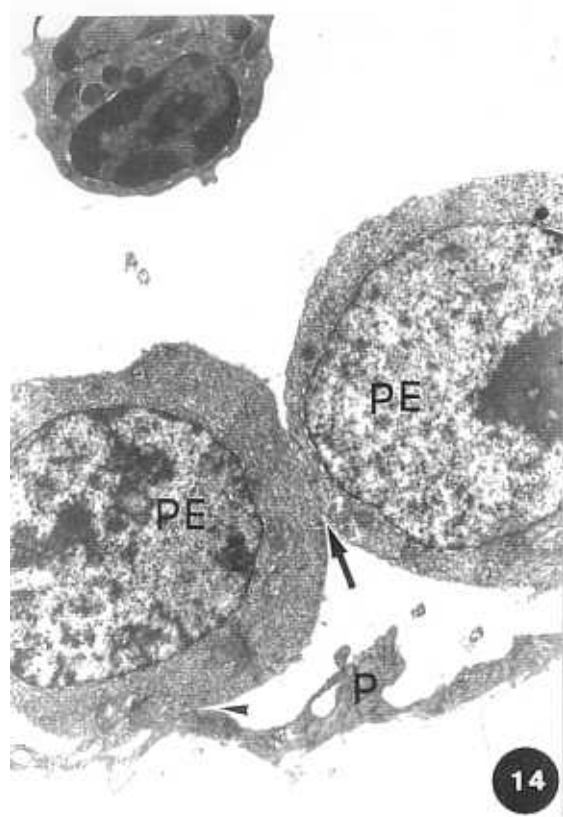


Fig.18. Eritroblasto (EB) policromatófilo en mitosis. ER, eritrocito. Obsérvese la continuidad de la hemoglobina citoplásmica y la nuclear a través de los poros (→). 14.000x

Fig.19. Reticulocito (RE) en un seno de la médula ósea. EB, eritroblasto. 16.500x

Fig.20. Detalle de reticulocito (RE) y eritrocito maduro (ER). En el primero se puede observar la presencia de algunas mitocondrias (m) y grupos de ribosomas (r). Los espacios intercromatínicos aparecen repletos de hemoglobina (Hb). 36.000x

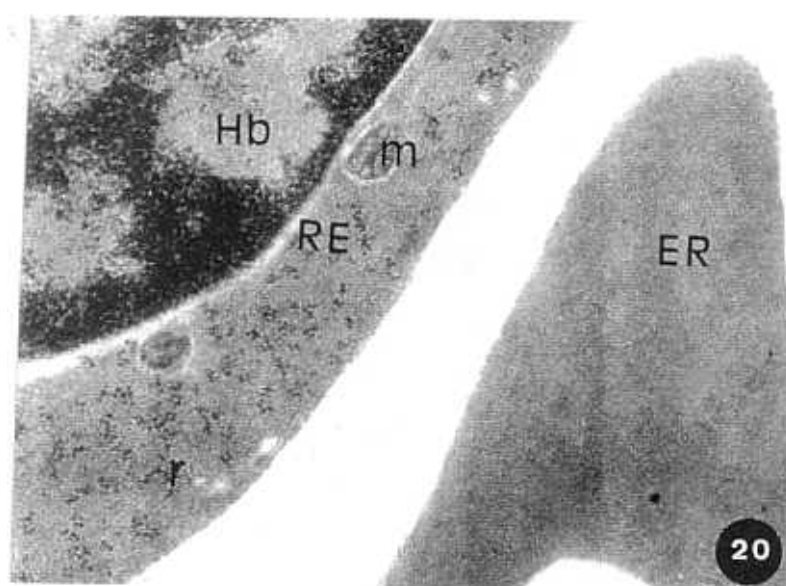
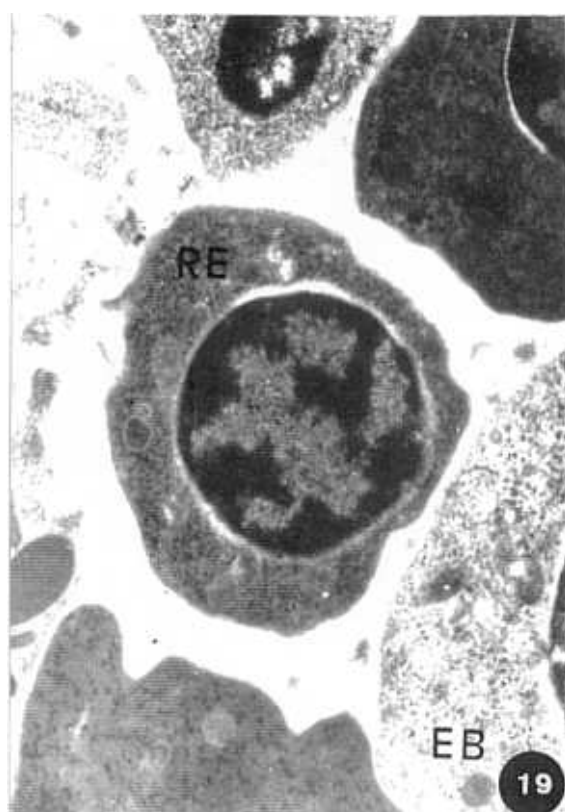
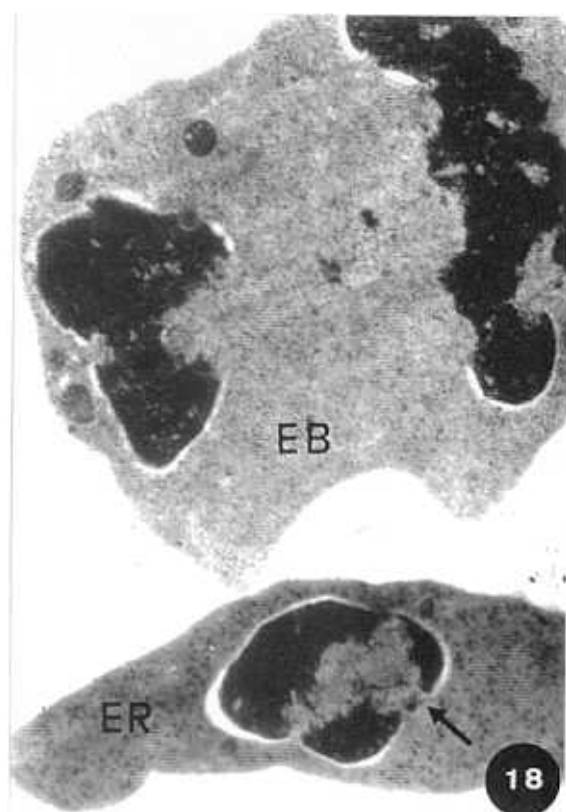


Fig.21. Grupo de eritroblastos (EB) y eritrocitos (ER) en un cordón celular de la médula ósea. S, seno. 6.000x

Fig.22. Granulocito heterófilo en un seno de la médula ósea. Observe en su citoplasma diferentes tipos de gránulos. A, gránulos A; B, gránulos B; C, gránulos C. El borde celular presenta pequeñas prolongaciones citoplásmicas (→). 14.00x

Fig.23. Granulocito eosinófilo. Presenta un solo tipo de gránulos (gr). Nu, nucleolo. 14.000x

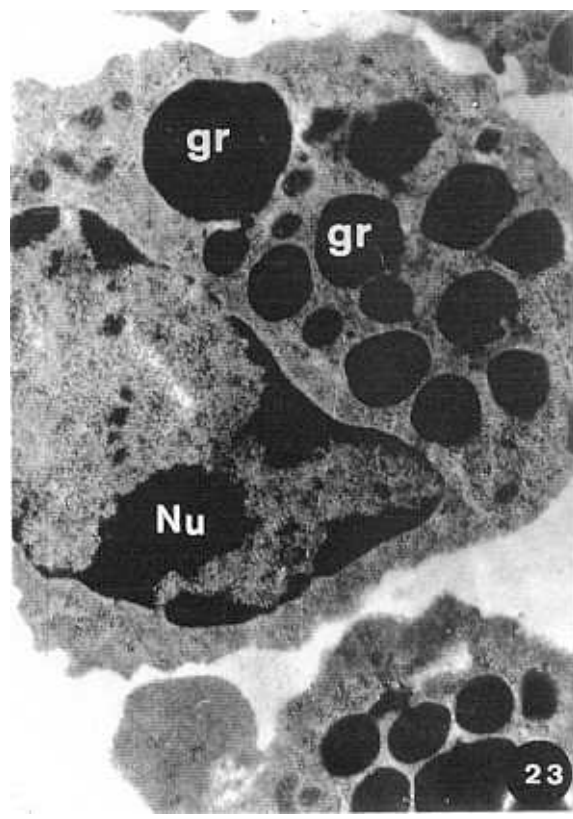
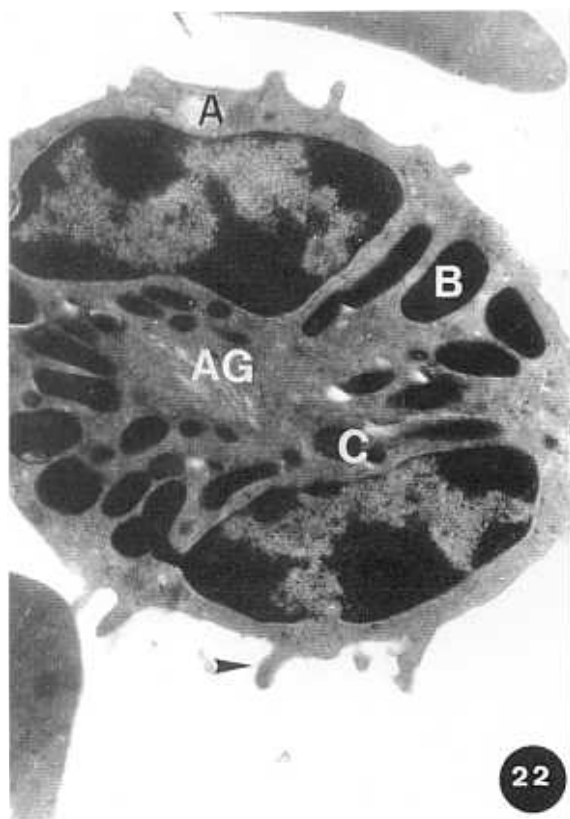


Fig.24. Promielocito heterófilo tardío. El citoplasma presenta gránulos densos (gd) y gránulos floculentos (gf). Observe además el contenido electrodense del aparato de Golgi (AG). 9.500x

Fig.25. Promielocito heterófilo en un estadio más maduro que el anterior. Note el mayor desarrollo del retículo endoplásmico rugoso (RER) y alargamiento de algunos gránulos densos (gd). gf, gránulos floculentos. 9.500x

Fig.26. Mielocito heterófilo presentando en el citoplasma dos tipos de gránulos: unos densos (gd) de distintos tamaños y otros de contenido floculento (gf). 9.500x

Fig.27. Mielocito heterófilo en mitosis. gd, gránulos densos; gf, gránulos floculentos. 11.500x

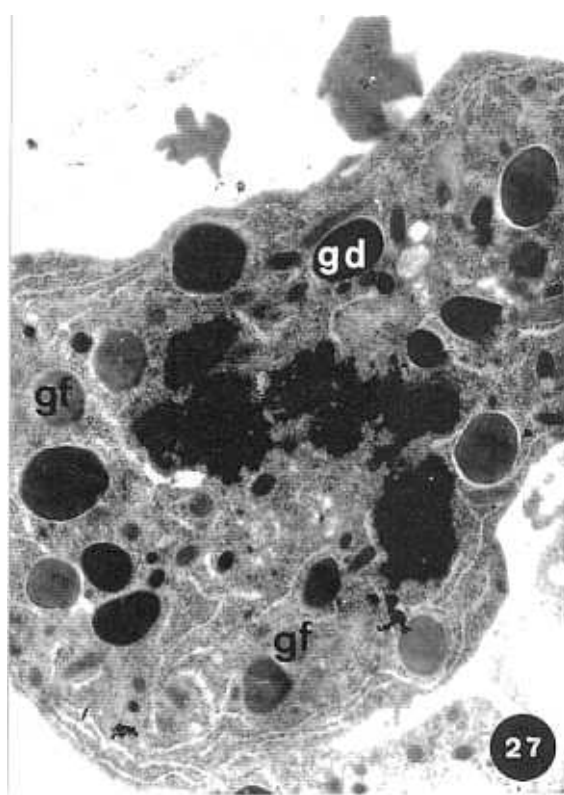
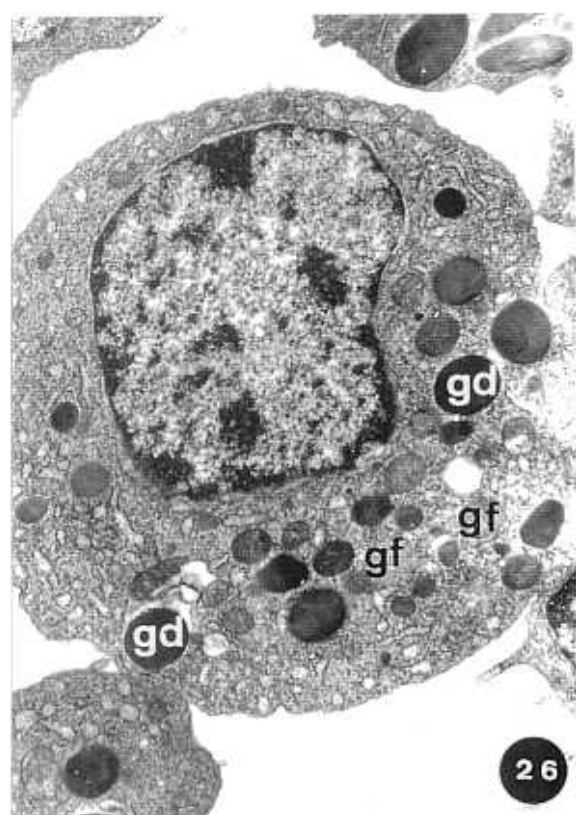
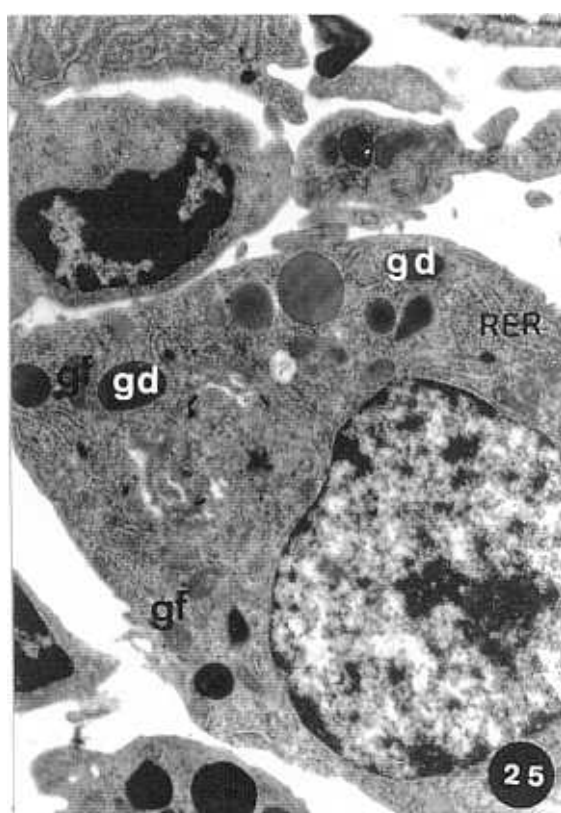
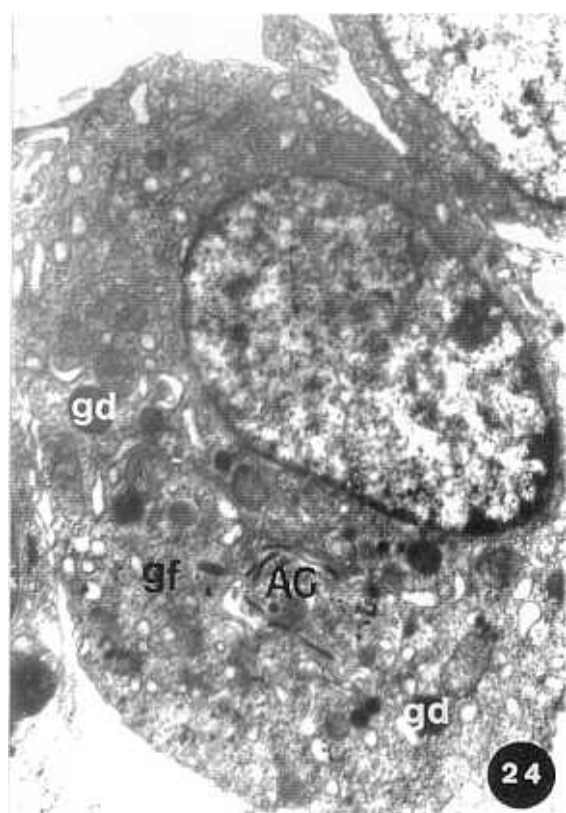


Fig.28. Metamielocito heterófilo. El núcleo (N) muestra mayor densidad electrónica. En el citoplasma se pueden apreciar tres tipos de gránulos: densos (gd), floculentos (gf) y gránulos densos de pequeño tamaño (→). 14.000x

Fig.29. Promielocito eosinófilo temprano. Obsérvese la presencia de algunos gránulos densos esféricos (►) y un contenido semejante en algunas vesículas lisas (→). 11.500x

Fig.30. Promielocitos eosinófilos. Las formas más maduras muestran mayor desarrollo de los gránulos densos (gd). 9.500x

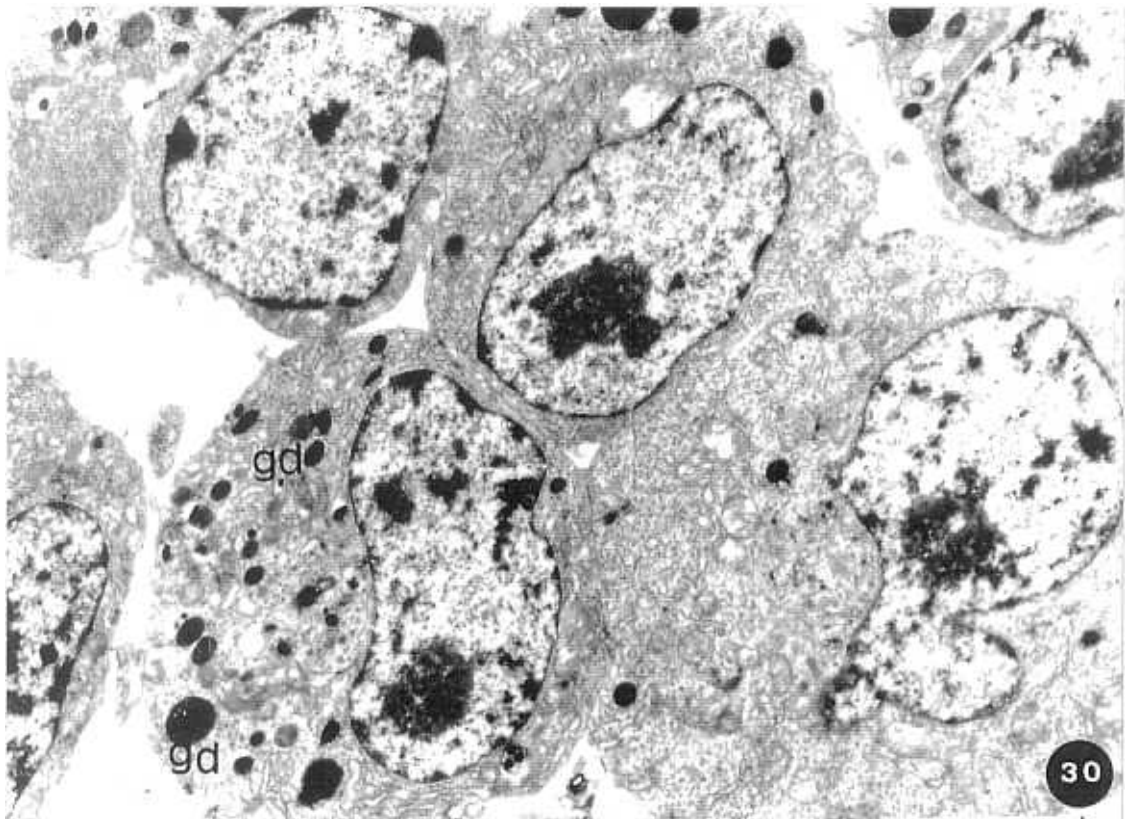
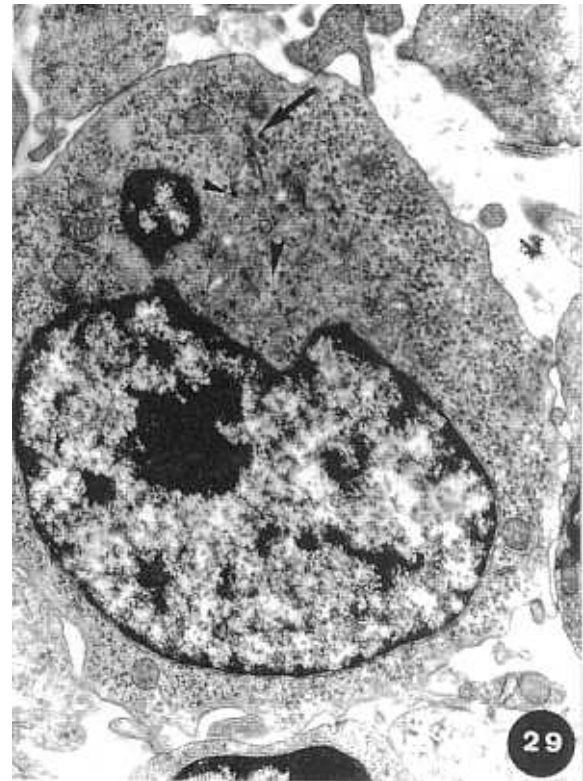
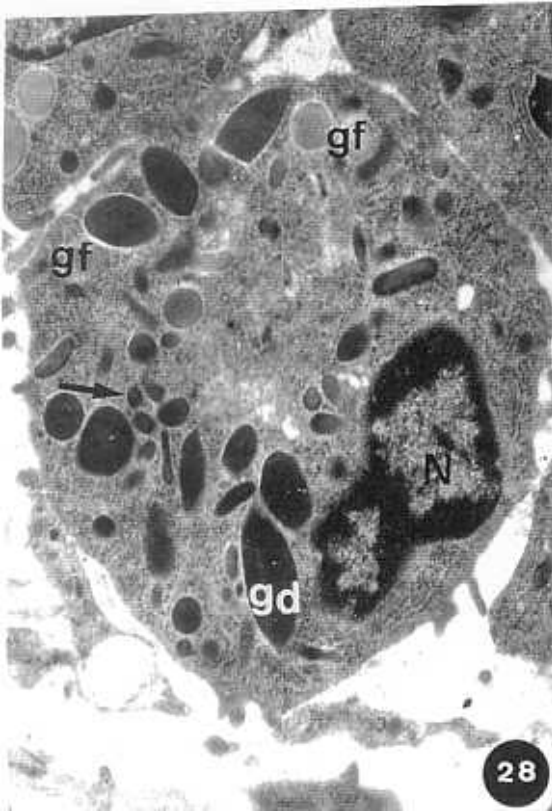


Fig.31. Mielocito eosinófilo. El retículo endoplásmico rugoso presenta un contenido floculento (►). Están presentes también algunos gránulos densos (gd). 11.500x

Fig.32. Metamielocito eosinófilo. Observe la presencia, en el citoplasma, de gránulos densos y homogéneos (gd). N, núcleo. El aparato de Golgi (AG) presenta vesículas con un contenido denso. 11.500x. Insert: detalle del aparato de Golgi con contenido denso (►). 23.000x

Fig.33. Metamielocito eosinófilo presentando gránulos densos (gd) casi semejantes a los de un granulocito eosinófilo maduro. N, núcleo lobulado. 16.000x

Fig.34. Trombocitos en seno venoso. Observe el núcleo (N) con abundante cromatina condensada (cr). El citoplasma presenta bandas de microtúbulos (mt), vesículas (V), algunas con material denso adosado a la membrana (→) y algunos gránulos densos (gd). 14.000x

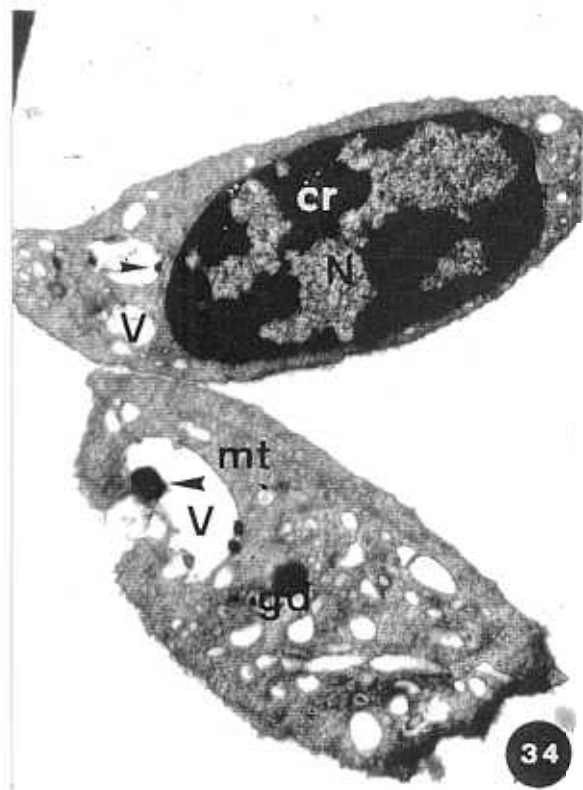
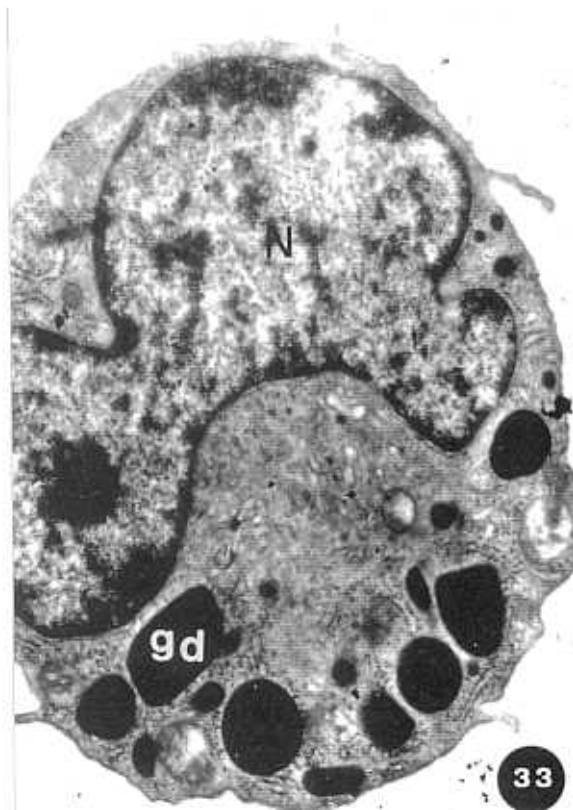
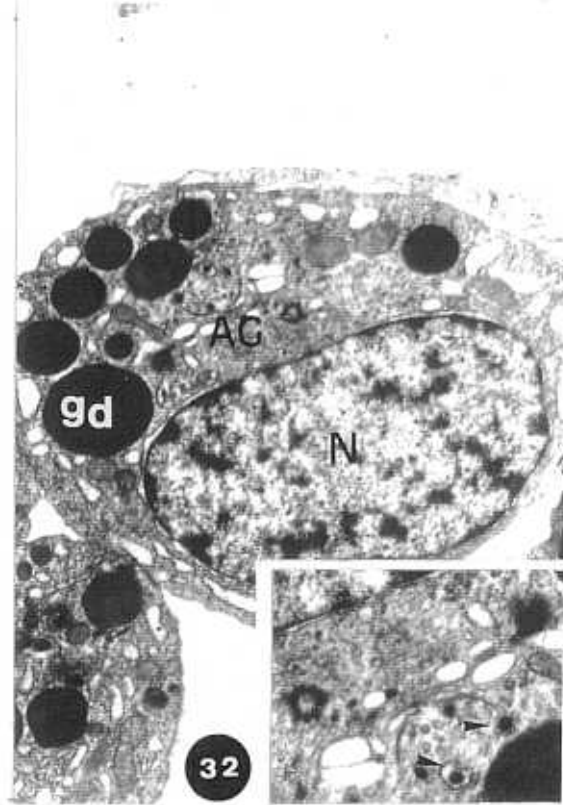
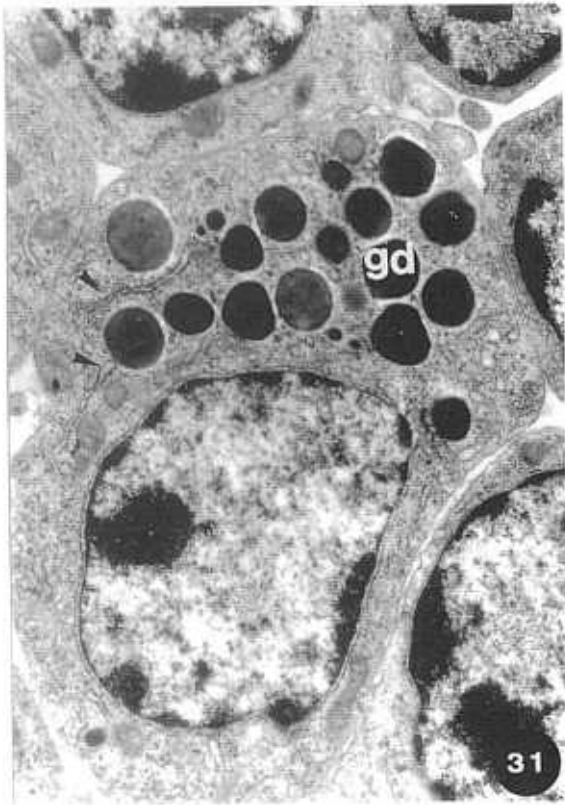


Fig.35. Conjunto tromboplastos en un seno de la médula osea. La cromatina condensada de los nucleos (N) aumenta desde las formas más inmaduras (TB_1) hasta las más maduras (TB_3). TB_2 estadios intermedios de maduración. 4.200x

Fig.36. Tromboplasto de la figura anterior correspondiente al estadio 2. El citoplasma contiene vesículas claras (V). Presenta contactos (\rightarrow) con una prolongación (p) de célula endotelial de un seno. 8.400x

Fig.37. Tromboplasto en un estadio de diferenciación más avanzado. El citoplasma contiene mayor cantidad de vesículas claras (V). 8.400x

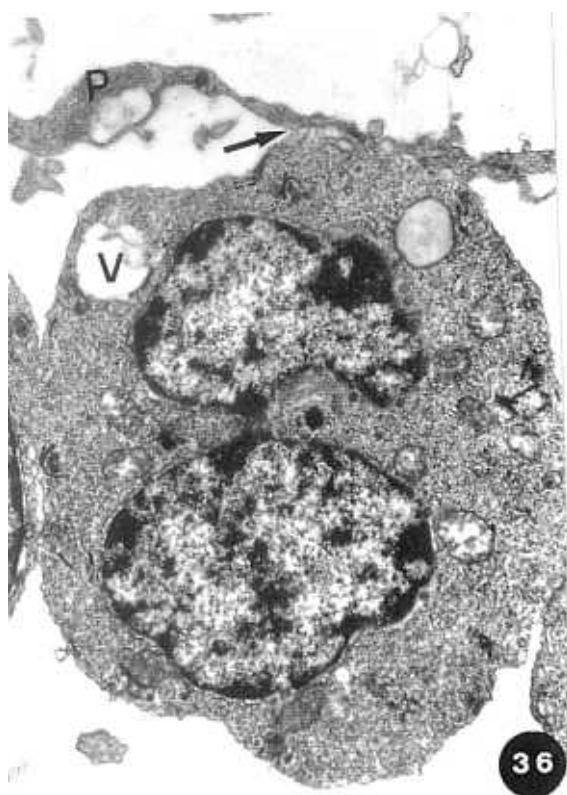
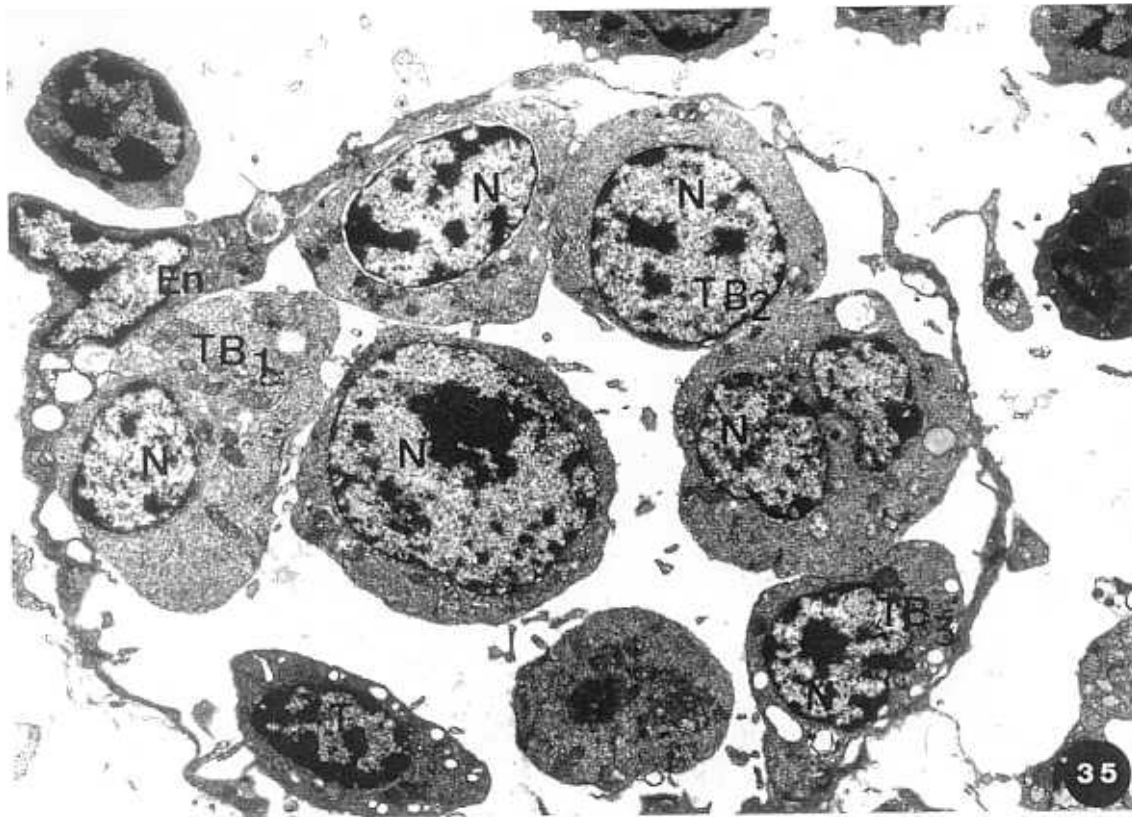


Fig.38. Macrófago en la luz de un seno. Presenta un núcleo eucromático (N). La superficie celular contacta con las células limitantes del seno (►). Vf, vacuolas fagocíticas. 7.000x

Fig.39. Macrófago en cordón celular (M). Presenta vacuolas fagocíticas (Vf) y la superficie contacta (→) con células hematopoiéticas (CH). N, núcleo; Nu, nucleolo; L, linfocito. 7.000x

Fig.40. Macrófago en cordón celular. Su citoplasma contiene barras de material cristalino (mc). Presenta contactos (►) con células sanguíneas. N, núcleo; Nu, nucleolo; G, granulocito; L, linfocito. 4.800x

Fig.41. Macrófago en seno conteniendo vacuolas fagocíticas (Vf) que contienen restos celulares y células picnóticas (Pi). Observense los contactos (→) con células limitantes. 5.800x

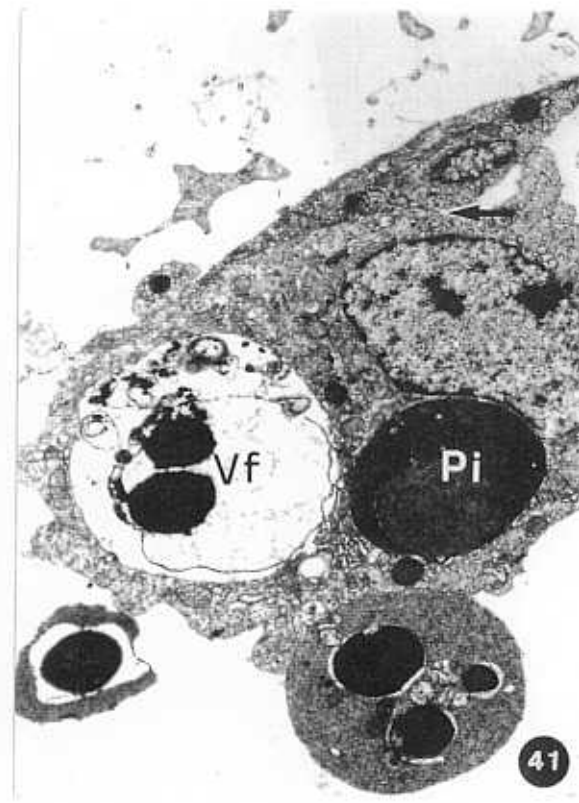
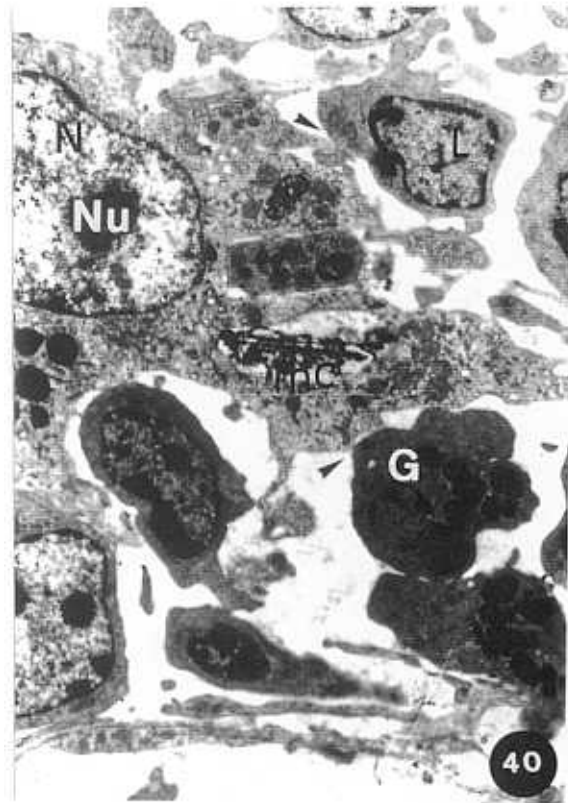
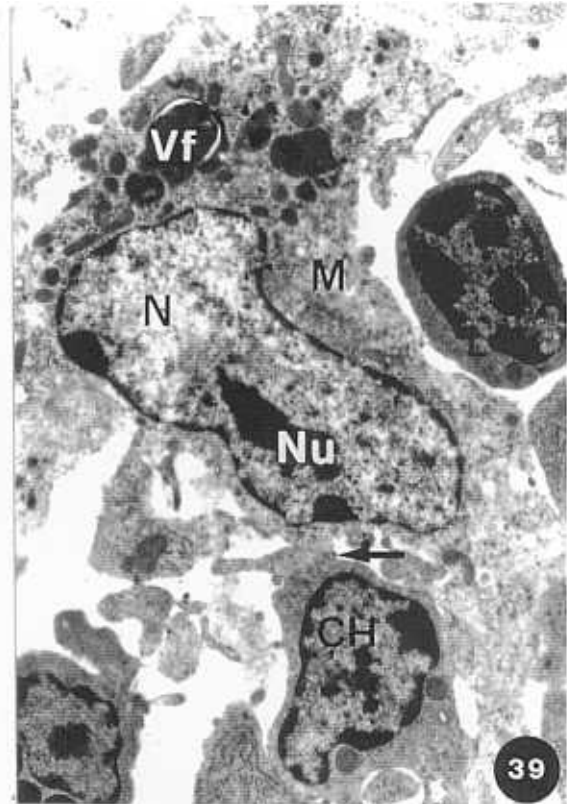
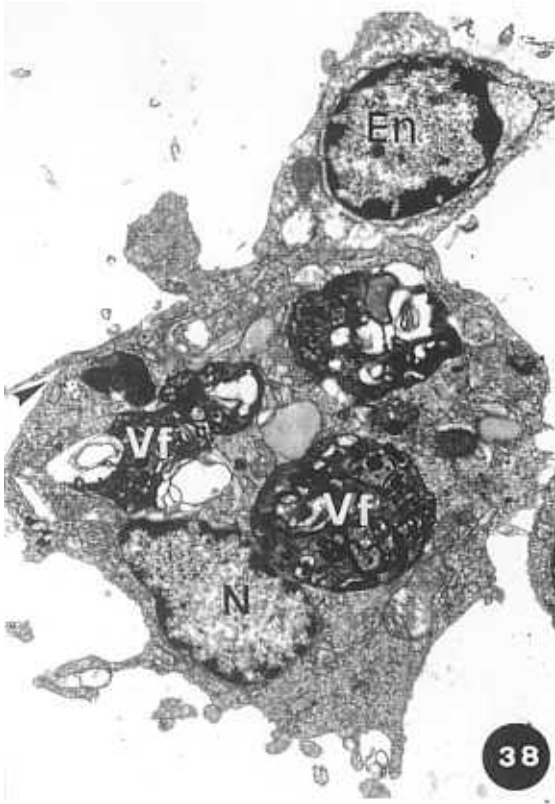


Fig.42. Macrófago (M) en un seno fagocitando una célula picnótica (Pi). 5.800x

Fig.43. Monocito en un cordón celular. Su citoplasma presenta numerosas prolongaciones (p). N, núcleo; ls, lisosomas. 11.500x

Fig.44. Masa de tejido linfoide cerca de un seno (S). Está formada principalmente por linfocitos pequeños (L). Lm, linfocito mediano. 3.800x

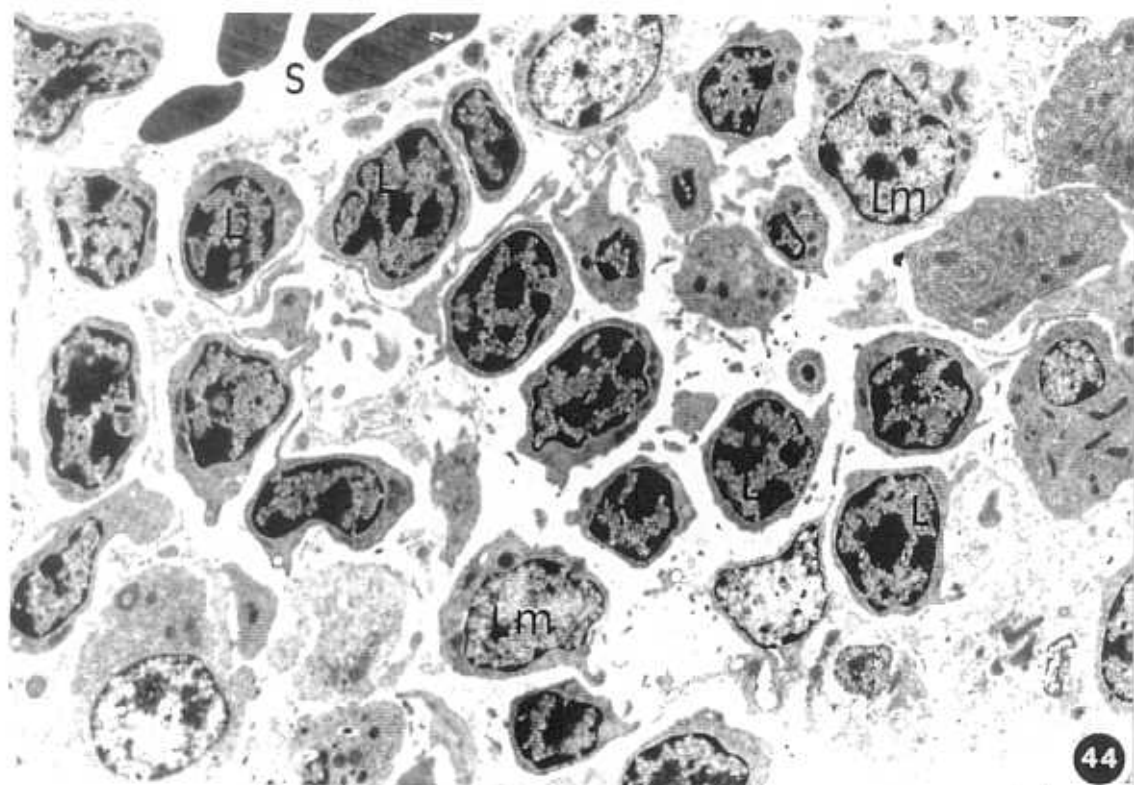
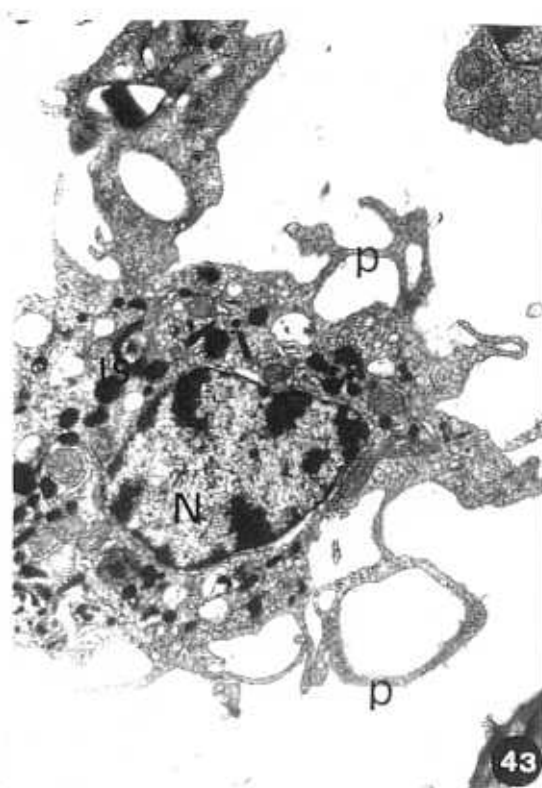
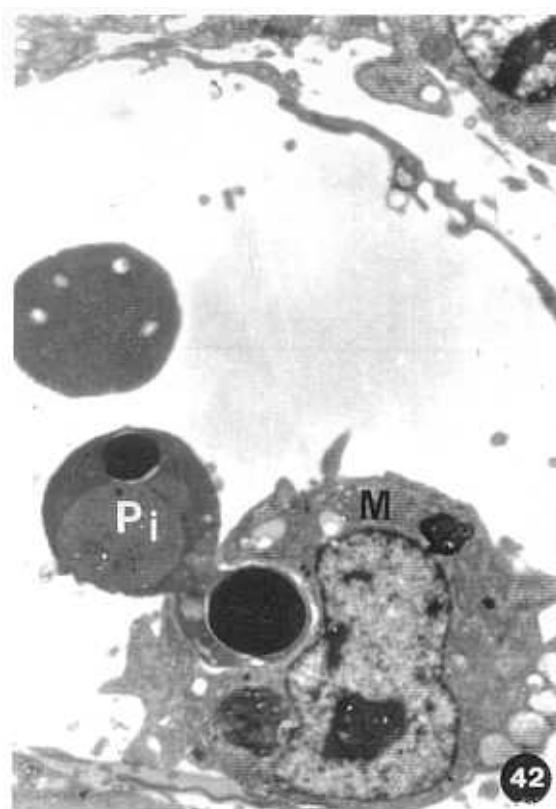


Fig.45. Linfocitos pequeños (L), linfocitos medianos (Lm) y linfoblastos (LB) presentes en un acúmulo linfoide de un cordón celular. Se diferencian en la densidad electrónica y, sobre todo, en la relación núcleo/citoplasma. 11.500x

Fig.46. Acúmulo linfoide en un cordón celular. Contiene linfocitos medianos (Lm), linfocitos grandes (Lg) y linfoblastos (LB). Observense los numerosos contactos entre estas células. 5.200x

Fig.47. Acúmulo linfoide en cordón celular. L, linfocitos. LB, linfoblastos. M, macrófago. CR, célula reticular. Observense los contactos entre el macrófago y las células linfoides (►). 4.800x

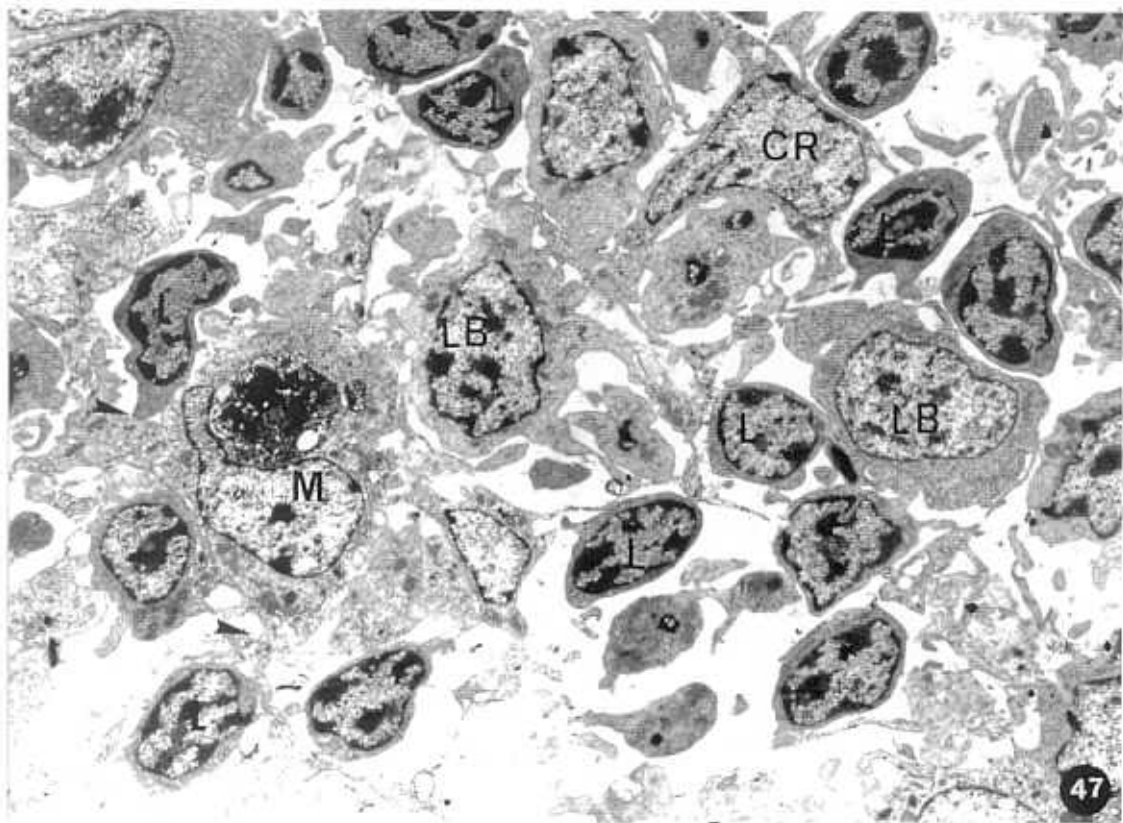
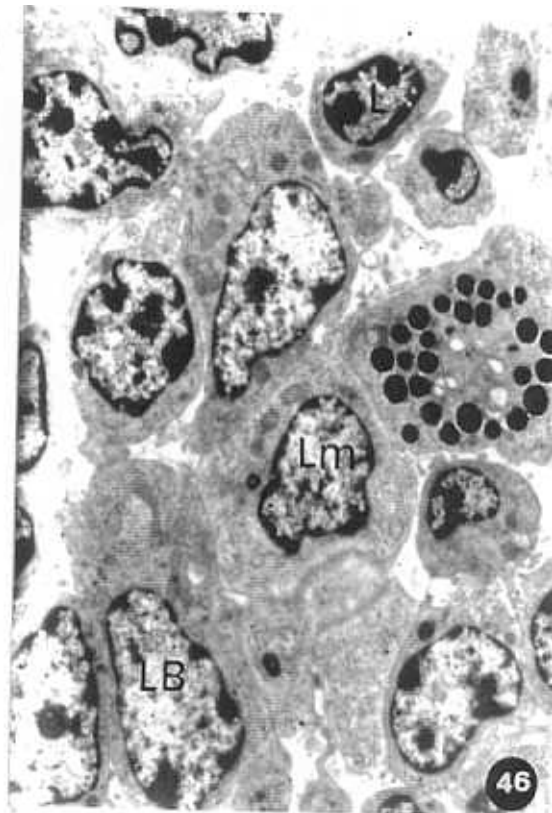
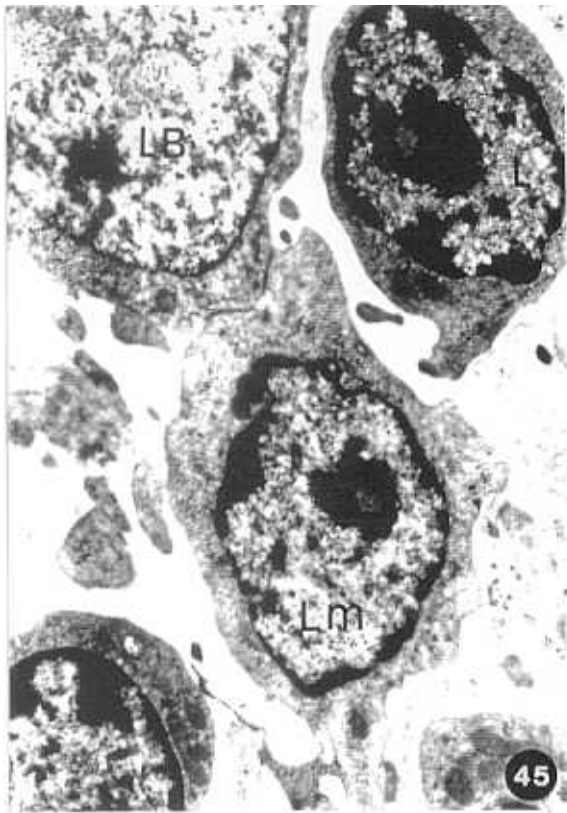


Fig.48. Célula plasmática (CP) en cordón celular. N, núcleo. RER, retículo endoplásmico rugoso. G, granulocito; PB, plasmoblasto; Mi, mielocito. 6.000x

Fig.49. Plasmoblasto en mitosis. RER, retículo endoplásmico rugoso. 9.500x

Fig.50. Nódulo linfoide (NL) en un cordón celular. S, seno. 440x

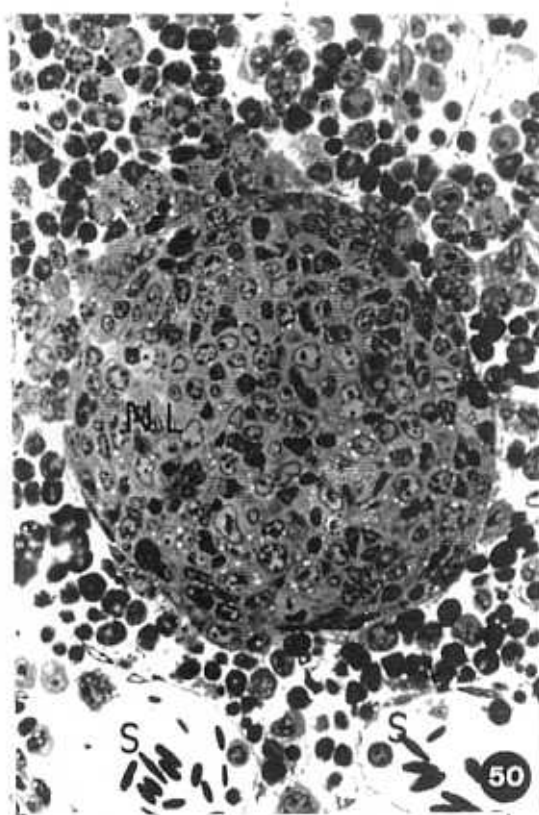
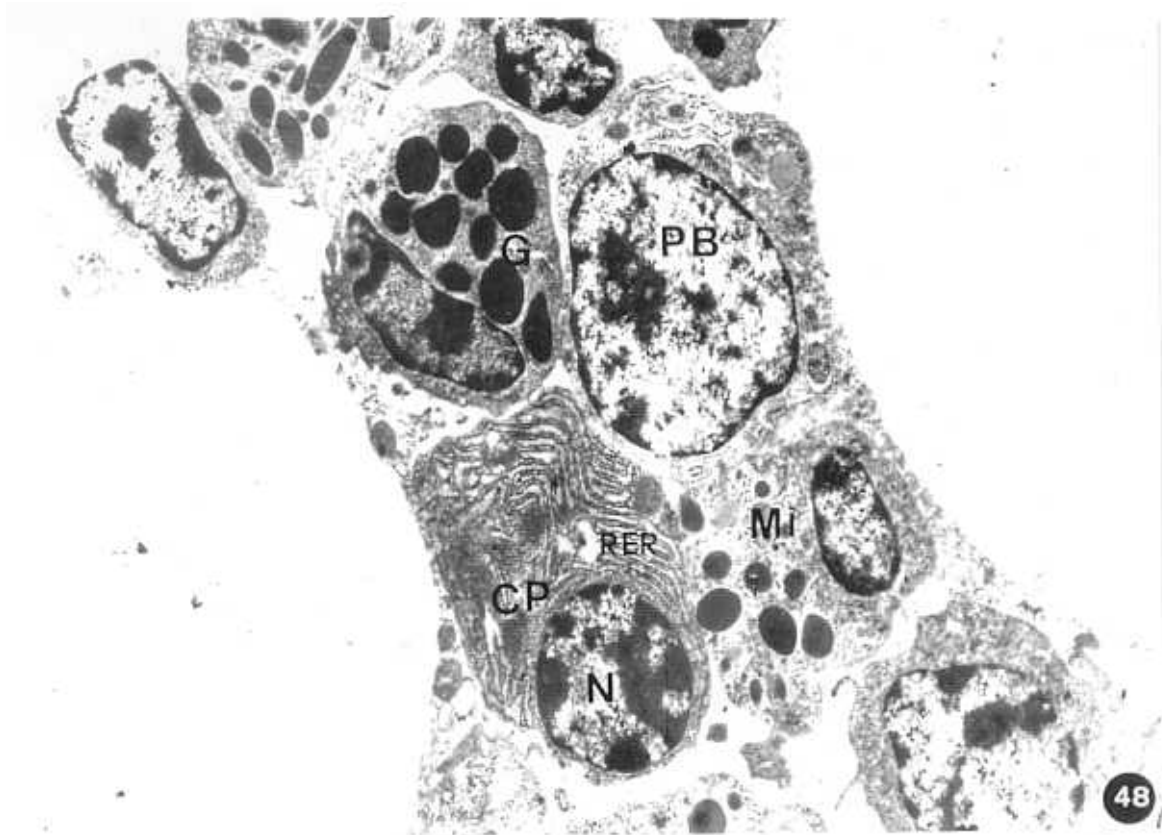


Fig.51. Borde de un nódulo linfoide en cordón celular formado por células reticulares (CR) con prolongaciones (→). MCT, macrófago de cuerpos tingibles; rc, restos celulares. 4.200x

Fig.52. Zona central de un nódulo linfoide de la médula ósea. Las células linfoides aparecen distribuidas entre prolongaciones (p) de células reticulares. L, linfocitos; Lm, linfocitos medianos; LB, linfoblastos. 3.700x

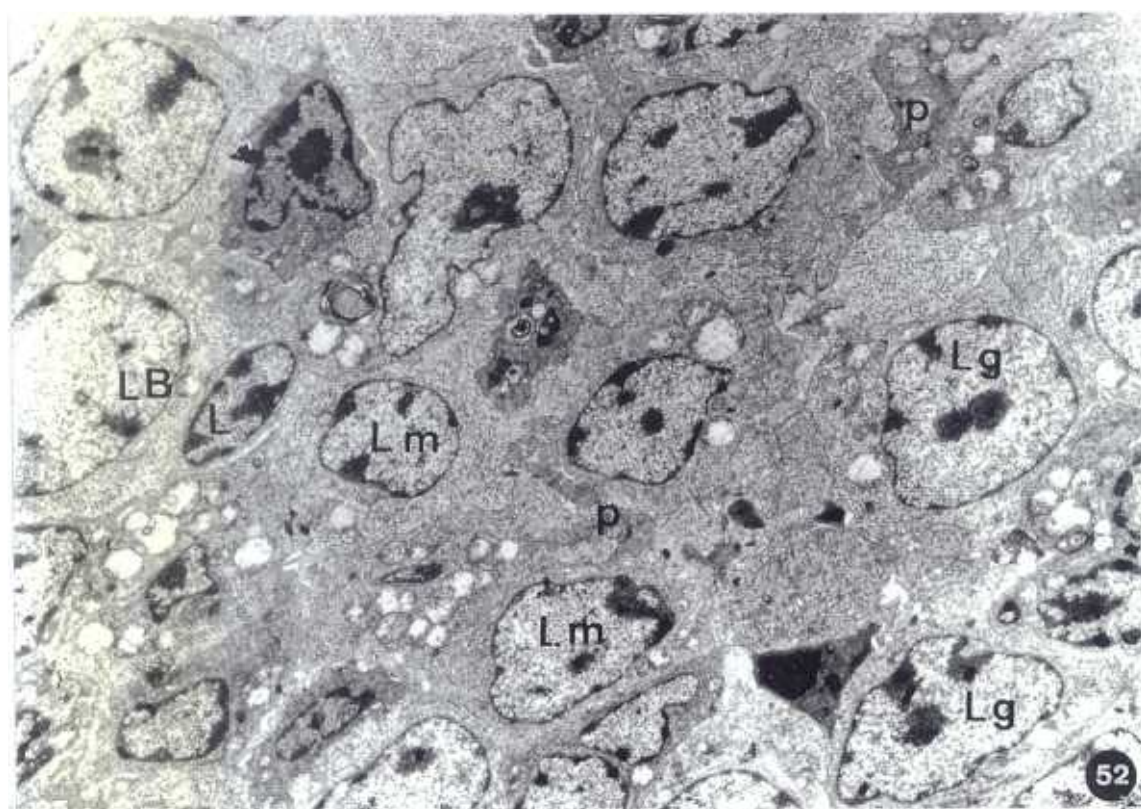
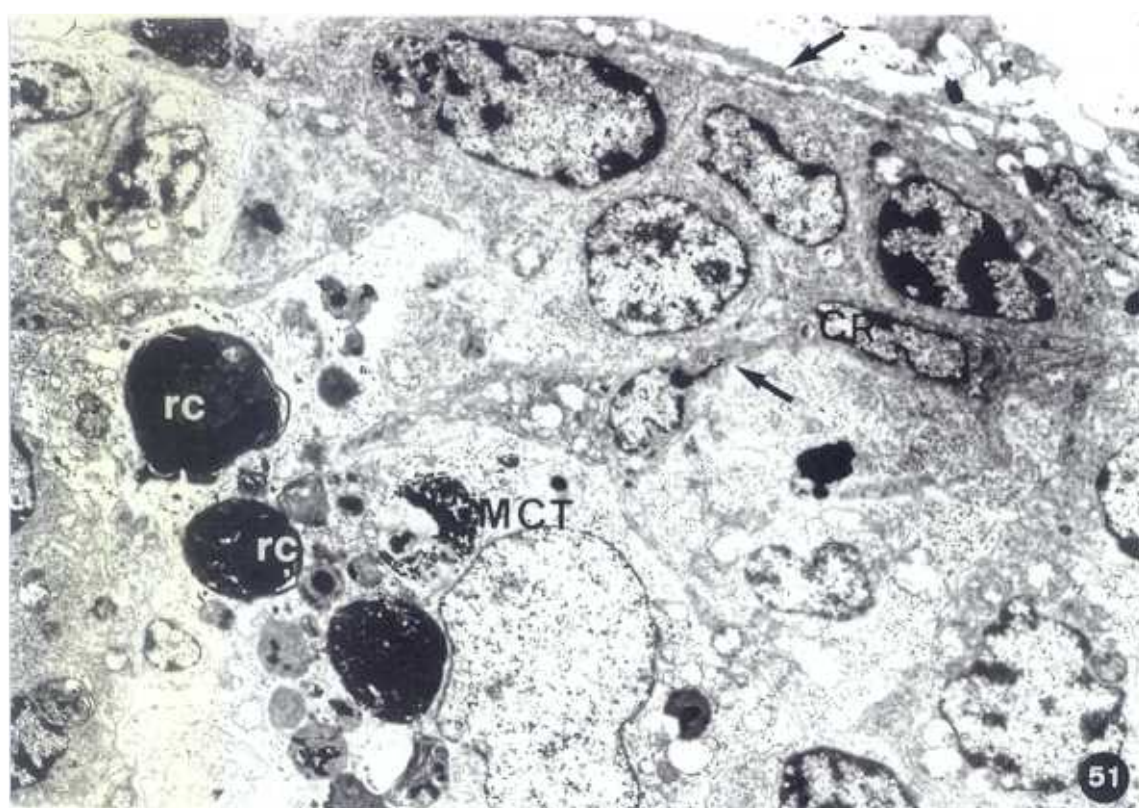


Fig.53. Célula reticular densa de la zona central del nódulo linfoide. N, núcleo; md, material denso. 11.500x

Fig.54. Linfoblasto en nódulo linfoide. Notese su núcleo (N) eucromático y la fina banda de cromatina condensada periférica (►). 18.000x

Fig.55. Borde de un nódulo linfático. L, linfocito pequeño; Lm, linfocito mediano; LB, linfoblasto. 7.000x

Fig.56. Posibles células foliculares dendríticas (CFD) de un nódulo linfático. Observe su núcleo irregular (N), la mayor concentración de orgánulos en la zona perinuclear y las finas y cortas prolongaciones citoplásmicas (→). AG, aparato de Golgi. 9.500x

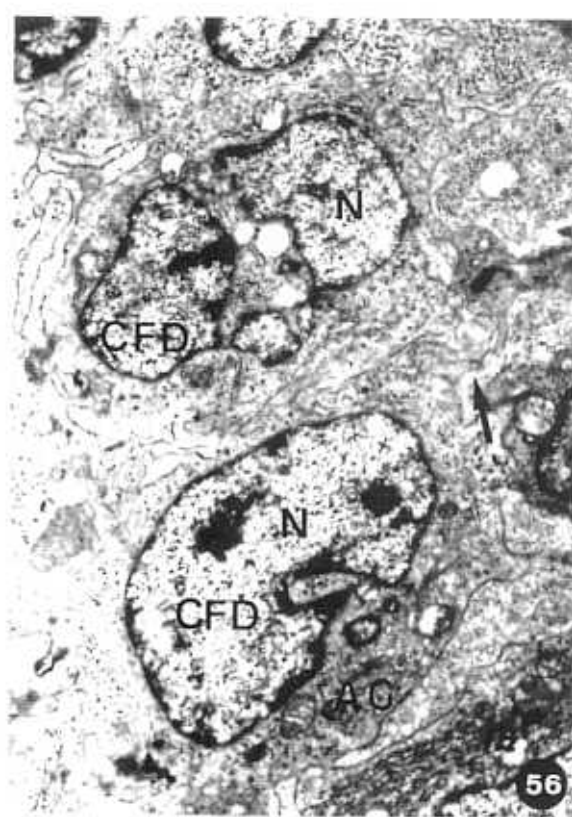
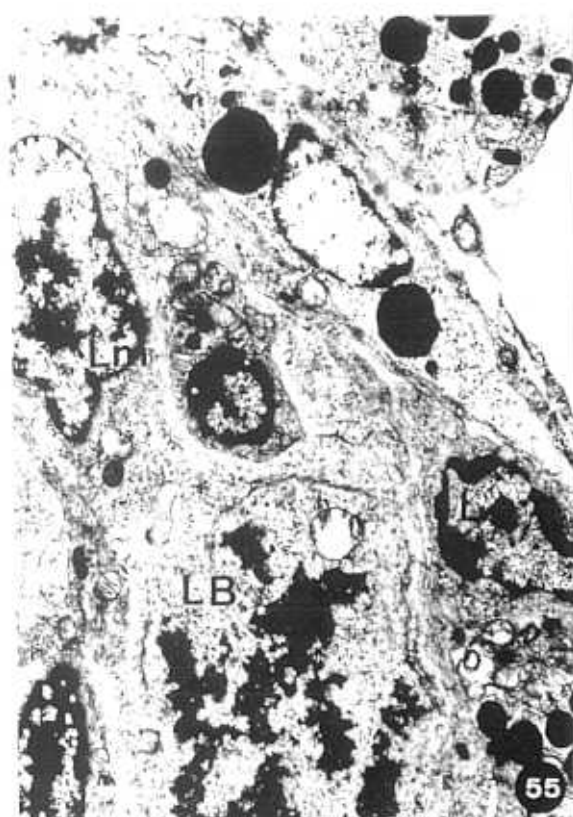
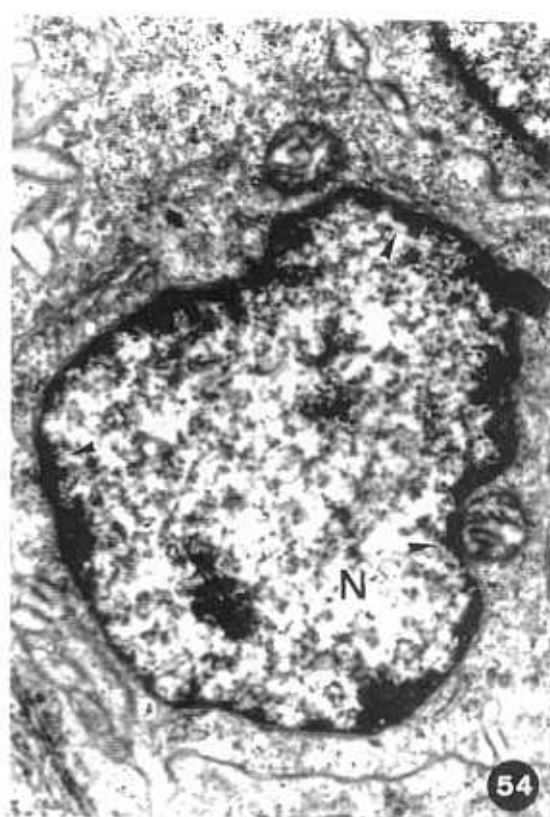
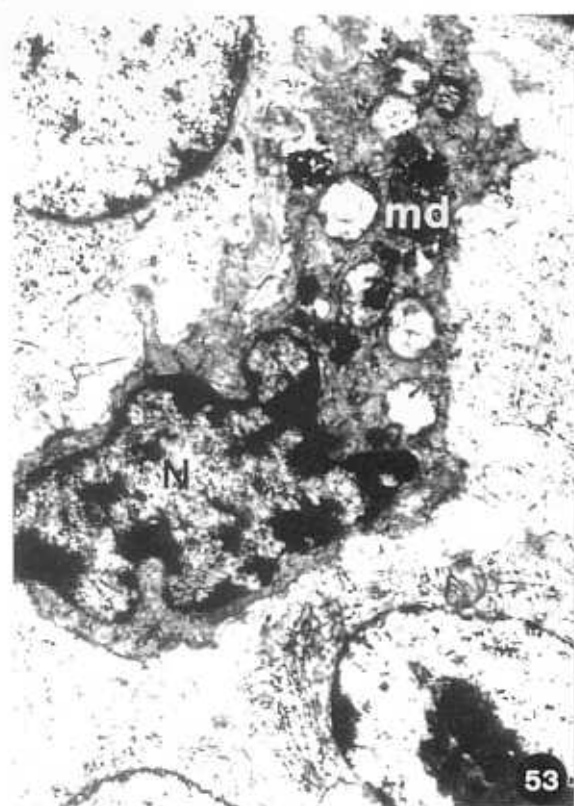


Fig.57. Panorámica de lóbulo tímico de Sturnus unicolor. C, corteza; Med, médula; Cap, cápsula. 170x

Fig.58. Cápsula (Cap) y zona subcapsular de un lóbulo tímico. Ep 1, célula epitelial de tipo 1. mb, membrana basal; L, linfocito. 10.100x

Fig.59. Trabécula del timo de Sturnus unicolor conteniendo arteriolas (A). C, corteza. 220x

Fig.60. Vaso sanguíneo en una trabécula del timo. FB, fibroblasto; fc, fibras de colágeno; En, célula endotelial. Ep 1, célula epitelial de tipo 1; mb, membrana basal. 6.400x

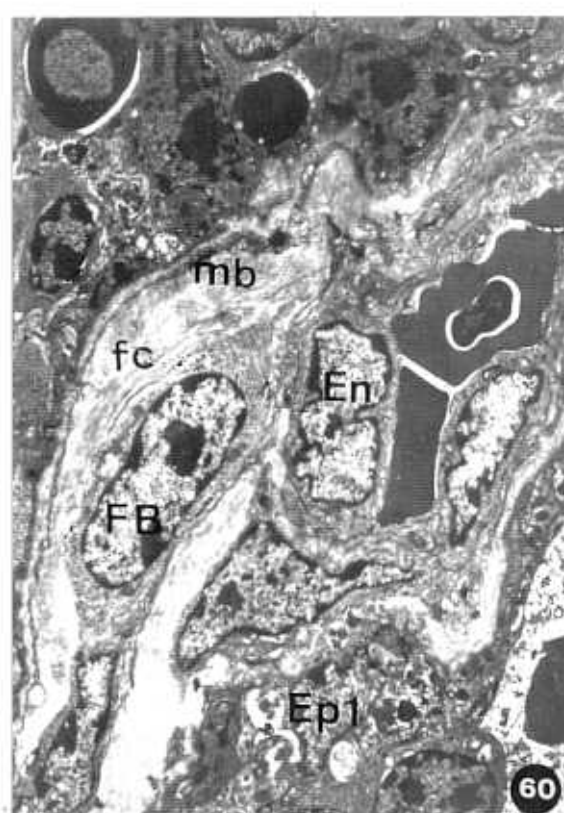
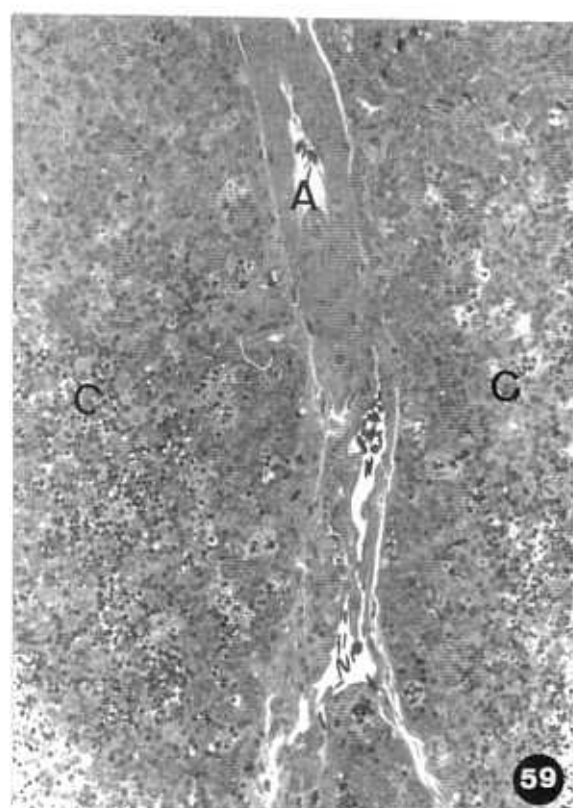
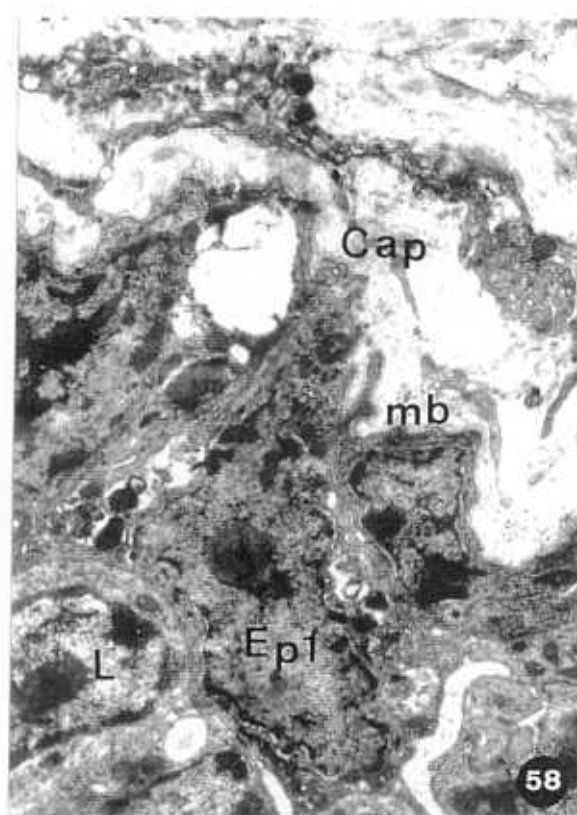
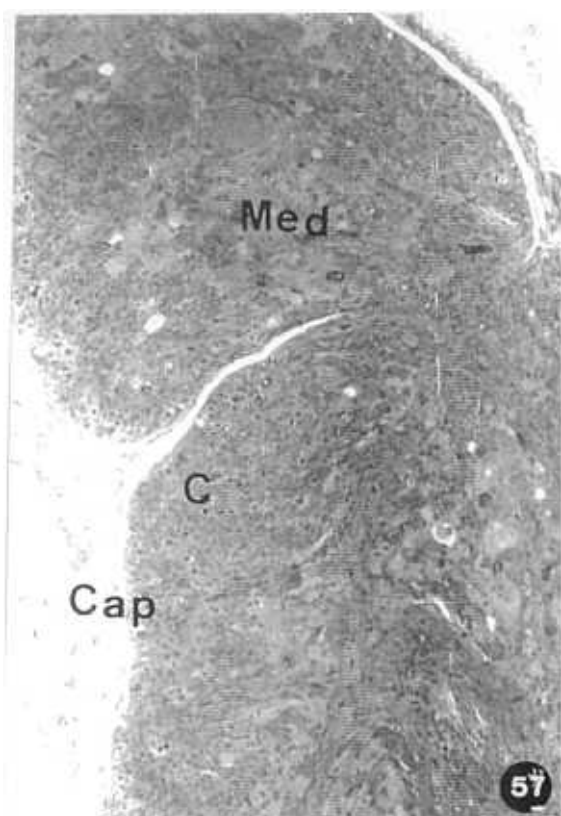


Fig.61. Detalle de un vaso sanguíneo en una fina trabécula del timo. En, célula endotelial. Ep 1, célula epitelial de tipo 1; mb, membrana basal. 6.400x

Fig.62. Detalle de una abertura (→) entre prolongaciones de células epiteliales de tipo 1 (Ep 1) situadas entre la cápsula (Cap) y el parénquima tímico. mb, membrana basal; L, linfocito. 29.000x

Fig.63. Panorámica del timo de Sturnus unicolor que muestra la penetración de una ramificación de la arteria carótida interna (A). Tras penetrar se ramifica a través de las trabéculas (Tr). 170x

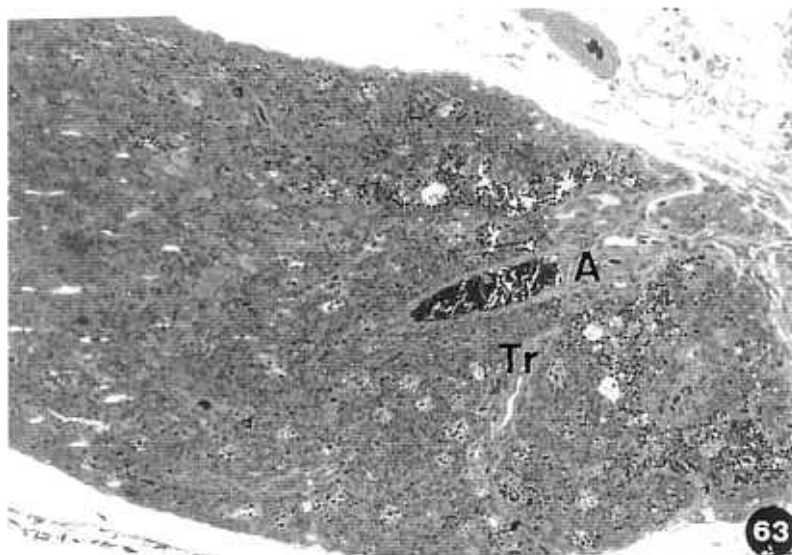
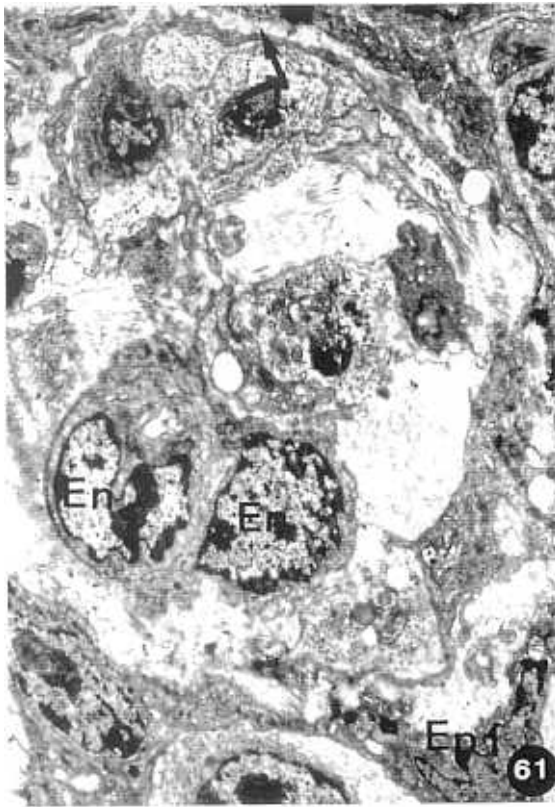


Fig.64. Arteriolas (A) en una trabécula de un
lóbulo tímico. 1.100x

Fig.65. Arteria travecular (A) del timo. En,
célula endotelial. Ei, elástica interna.
Me, túnica media. Ad, adventicia. ne,
fibra nerviosa. 6.400x

Fig.66. Capilar en el borde córtico medular del
timo. En, célula endotelial; Pe,
pericito; sa, sustancia amorfa; Ep 1,
células epiteliales de tipo 1. 6.400x

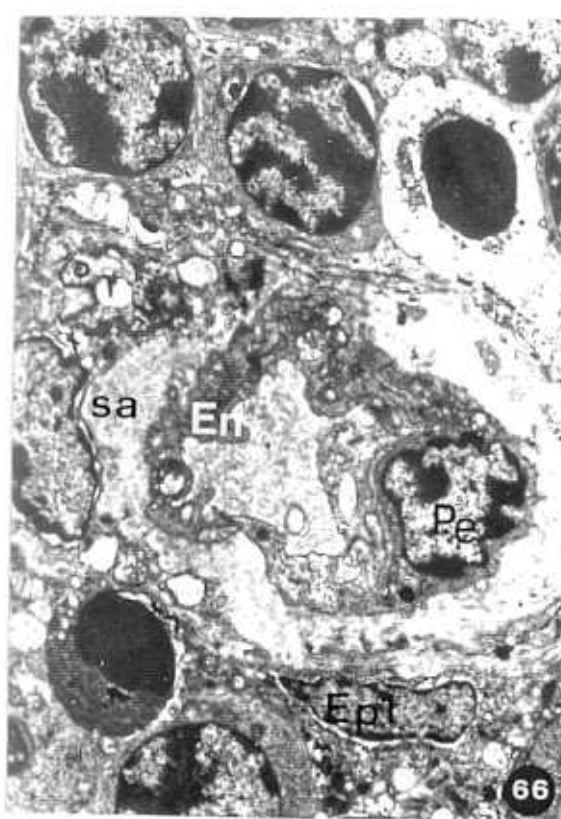
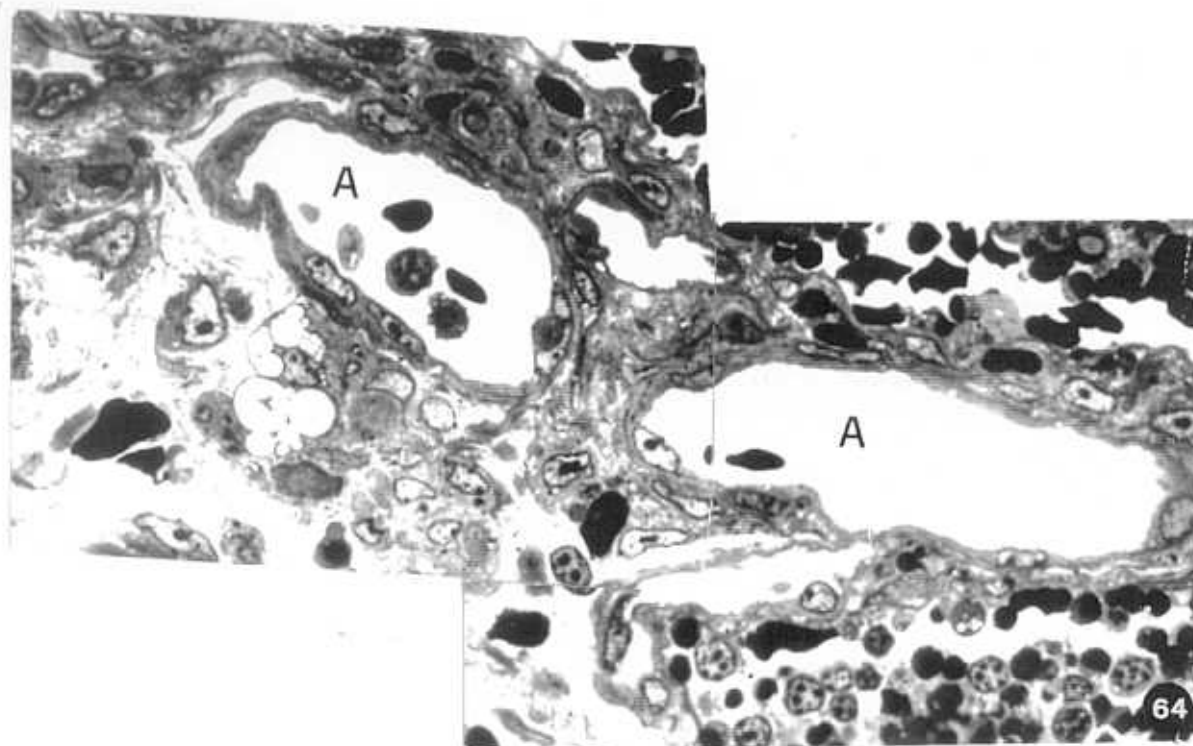


Fig.67. Célula de Schwann con numerosos axones en una trabécula tímica. 18.800x

Fig.68. Célula de aspecto fibroblástico (FB) de la corteza tímica. Notese la existencia de fibras nerviosas amielínicas (→) asociadas a ella. 5.000x

Fig.69. Corte semifino de la corteza de un lóbulo tímico de Sturnus unicolor presentando una alta concentración de linfocitos de diferentes tamaños. CR, células reticulares; L, linfocitos; M, macrófagos. 1.100x

Fig.70. Corte semifino de la médula tímica. CH, corpúsculo de Hassall; Q, quistes. 1.100x

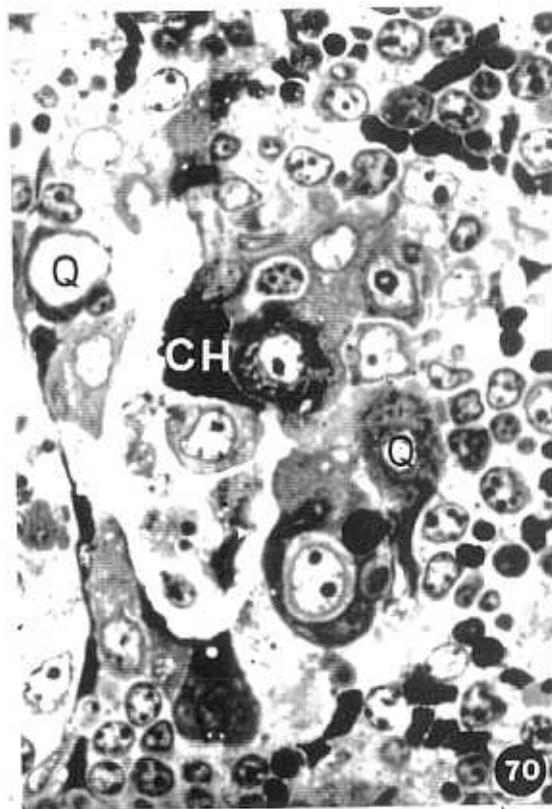
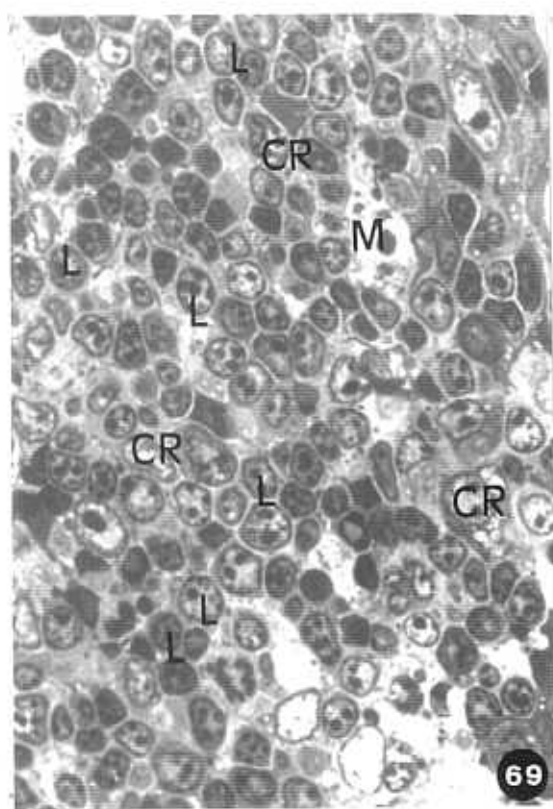
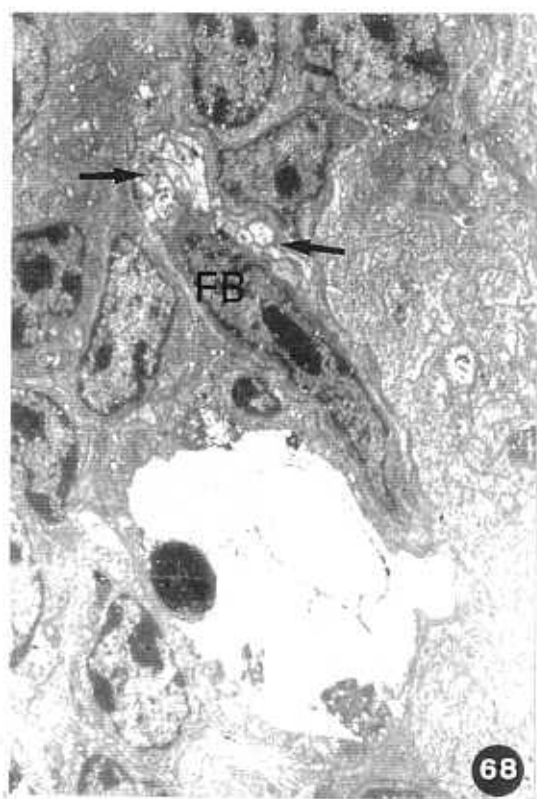


Fig.71. Corte semifino de la zona cortico medular del timo de Sturnus unicolor. Observe la menor densidad celular que en la corteza y la presencia de vasos sanguíneos (Vs). CR, células reticulares; L, linfocitos; CID, célula interdigitante. 1.100x

Fig.72. Zona córtico medular del timo. CR, células reticulares; L, linfocitos; LB, linfoblastos. 2.200x

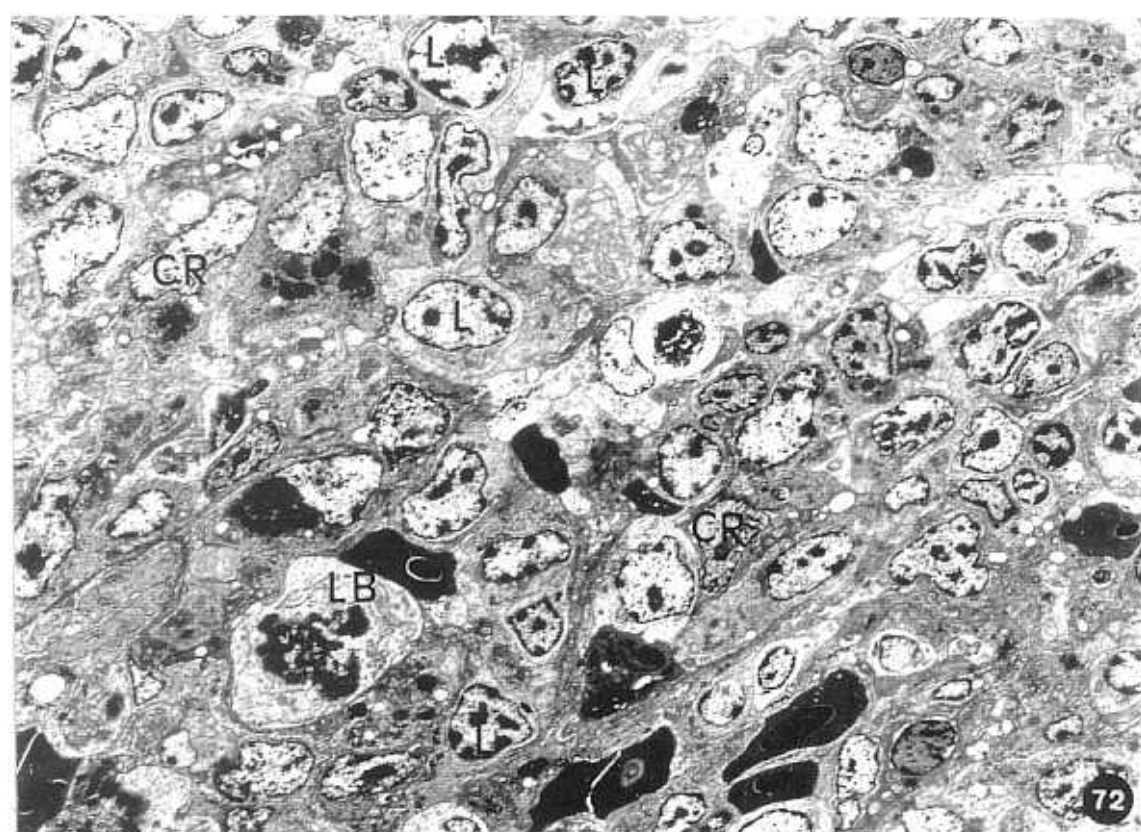
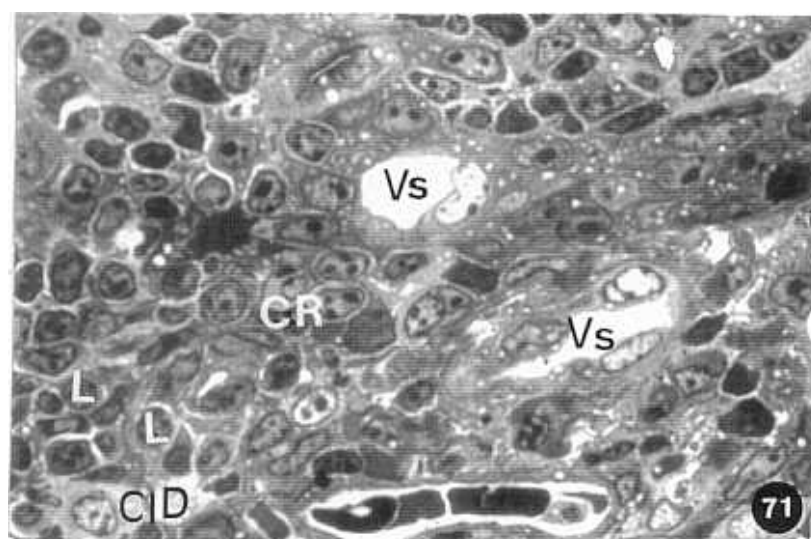


Fig.73. Células epiteliales de tipo 2 (Ep 2). Presentan núcleo irregular (N) y un citoplasma con haces de tonofilamentos (tf), abundantes vacuolas con material denso (V). Nu, nucleolo; L, linfocitos. 6.400x

Fig.74. Célula epitelial de tipo 3 (Ep 3) con citoplasma electrodenso. Hay menos haces de tonofilamentos y escasas vesículas (V). Sus prolongaciones (p) engloban células linfoides (L). 6.400x

Fig.75. Desmosoma (D) entre una célula epitelial de tipo 2 (Ep 2) y otra de tipo 5 (Ep 5). 70.000x

Fig.76. Célula epitelial de tipo 4. Observense los gruesos haces de tonofilamentos (tf) y la gran vacuolización de su citoplasma. V, vacuolas. 6.400x

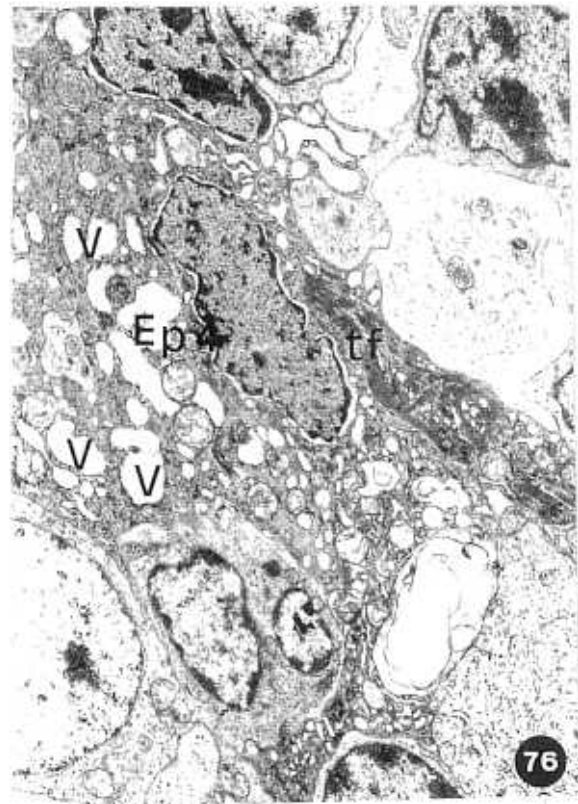
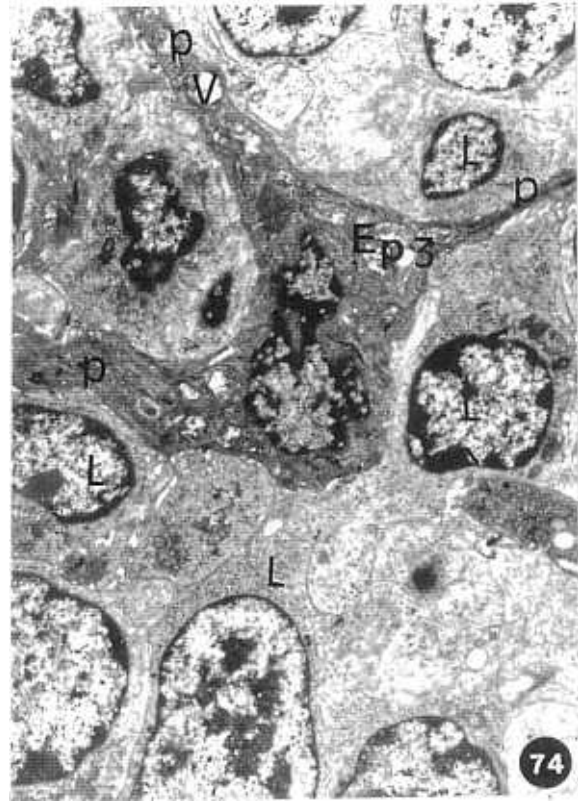


Fig.77. Célula epitelial de tipo 5 mostrando núcleo eucromático (N) y la mayoría de los orgánulos en posición perinuclear y una banda de ectoplasma "desnuda" (Ecp). RER, retículo endoplásmico rugoso; REL, retículo endoplásmico liso; AG, aparato de Golgi. 10.100x

Fig.78. Célula epitelial de tipo 5 con el núcleo (N) ligeramente más eucromático que la anterior. Notese la banda ectoplásmica (ECP) sin orgánulos y el notable desarrollo de túbulos lisos (tl). 10.100x

Fig.79. Detalle del núcleo de una célula epitelial de tipo 5 presentando haces de tonofilamentos (tf). 43.500x

Fig.80. Quiste unicelular incipiente de la médula tímica (Q) constituido por una gran vacuola con material electrodensó. 10.100x

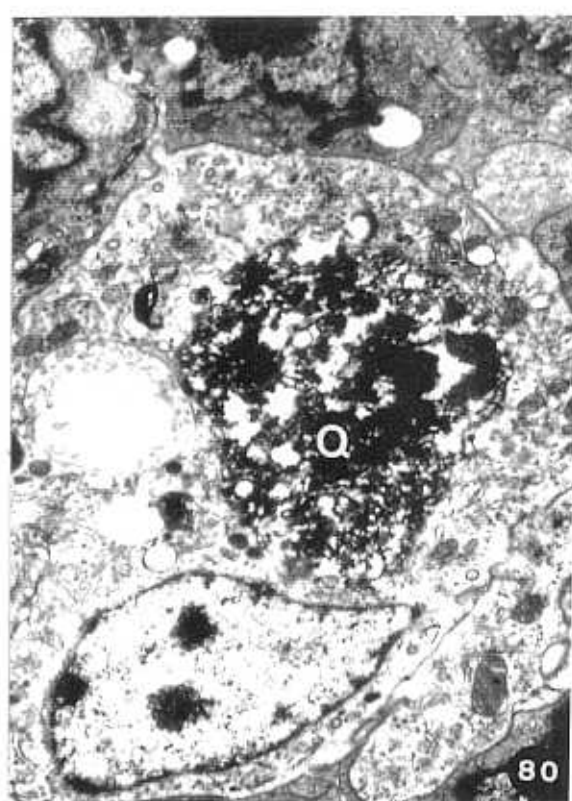
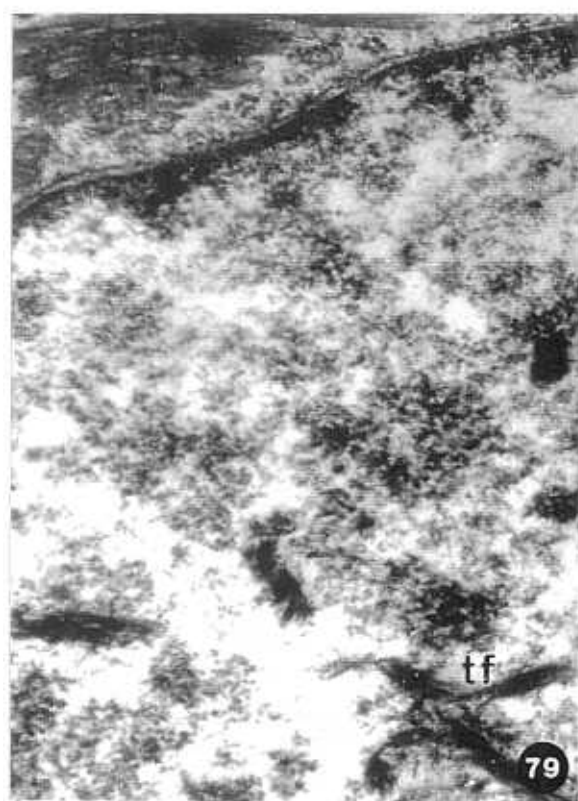
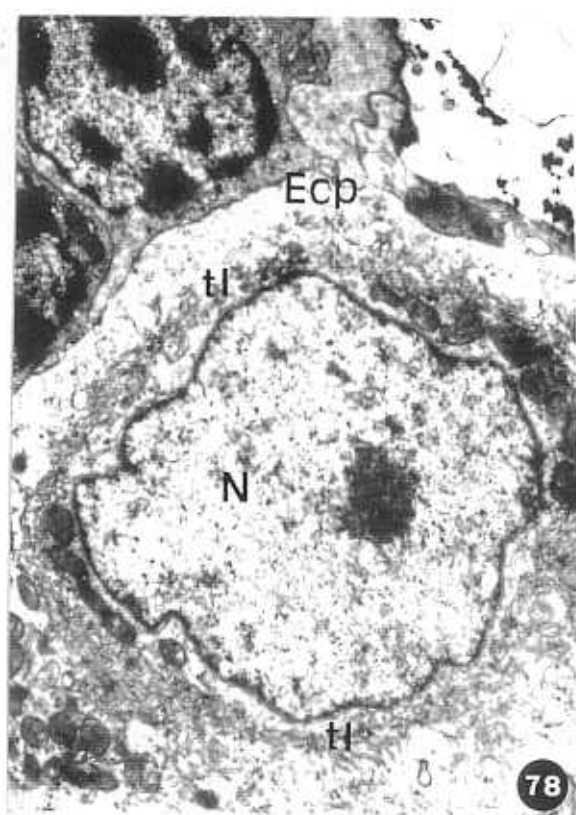
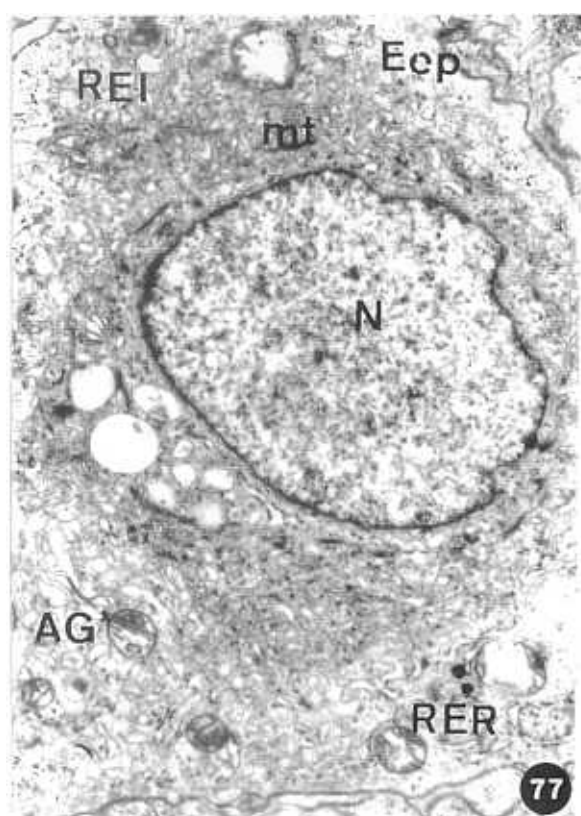


Fig.81. Quiste unicelular (Q) constituido por una gran vacuola que contiene material denso. 6.400x

Fig.82. Quiste unicelular incipiente (Q) constituido por una cavidad con microvellosidades (mv). 10.100x

Fig.83. Quiste pluricelular de la médula tímica. Las células epiteliales (Ep) que bordean la cavidad son electrodensas, presentan haces de tonofilamentos (tf), microvellosidades (mv) y se unen mediante desmosomas (→). La luz contiene restos celulares (rc) y células picnóticas (CPi). 14.000x

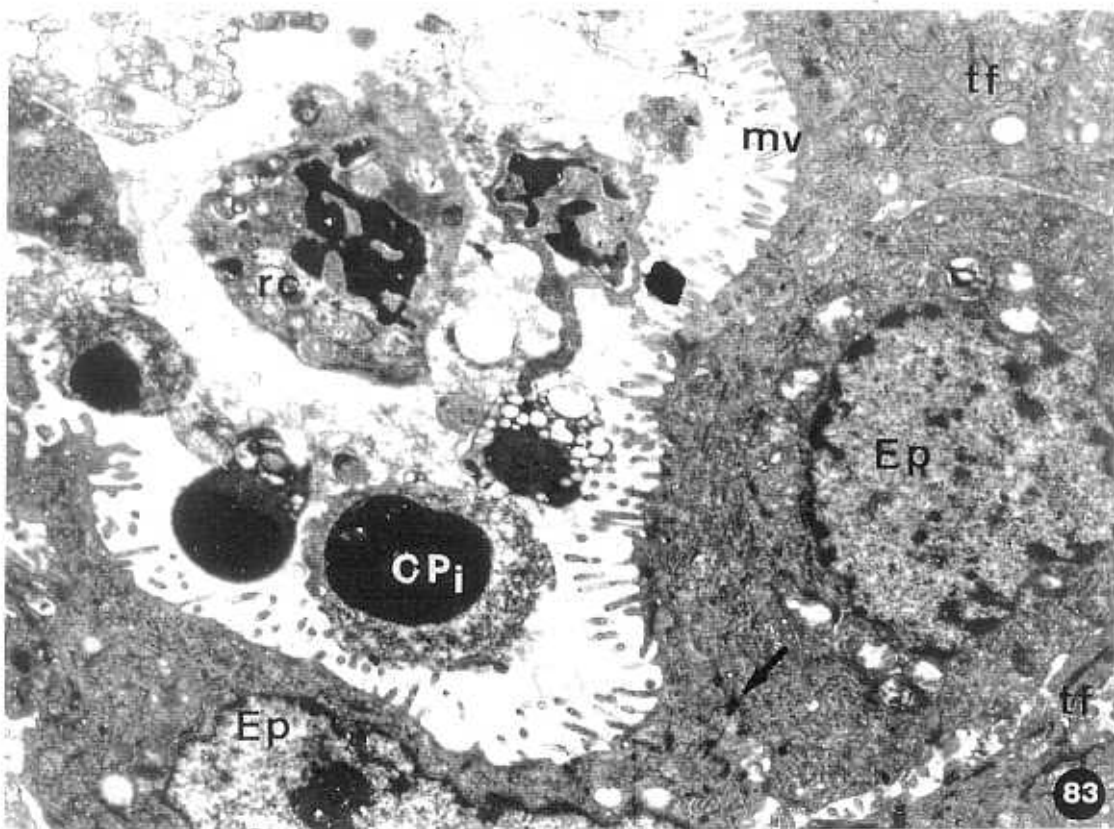
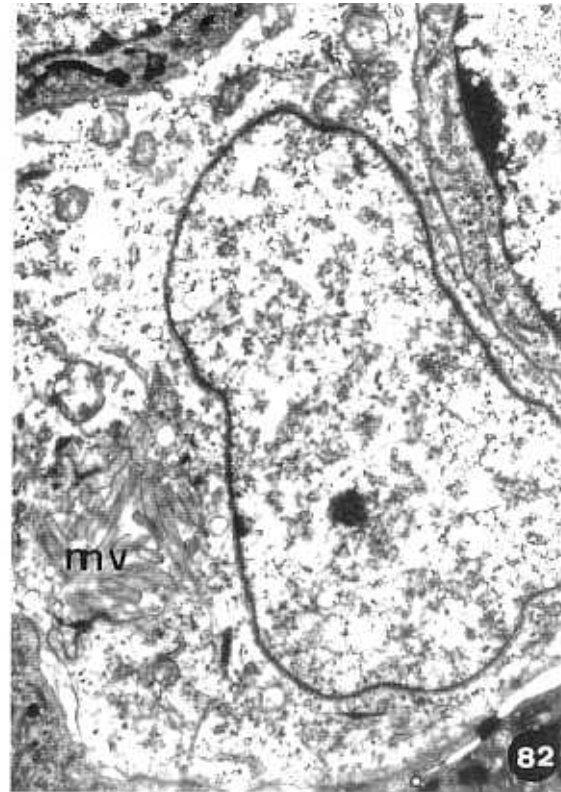
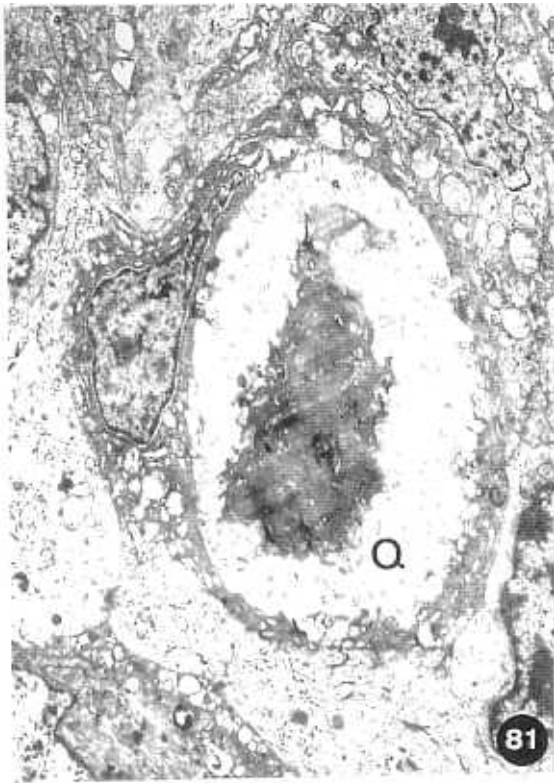


Fig.84. Quiste pluricelular (Q). En la periferia aparecen algunos linfocitos (L). Las células epiteliales (Ep) que lo bordean muestran microvellosidades (mv). 6.400x

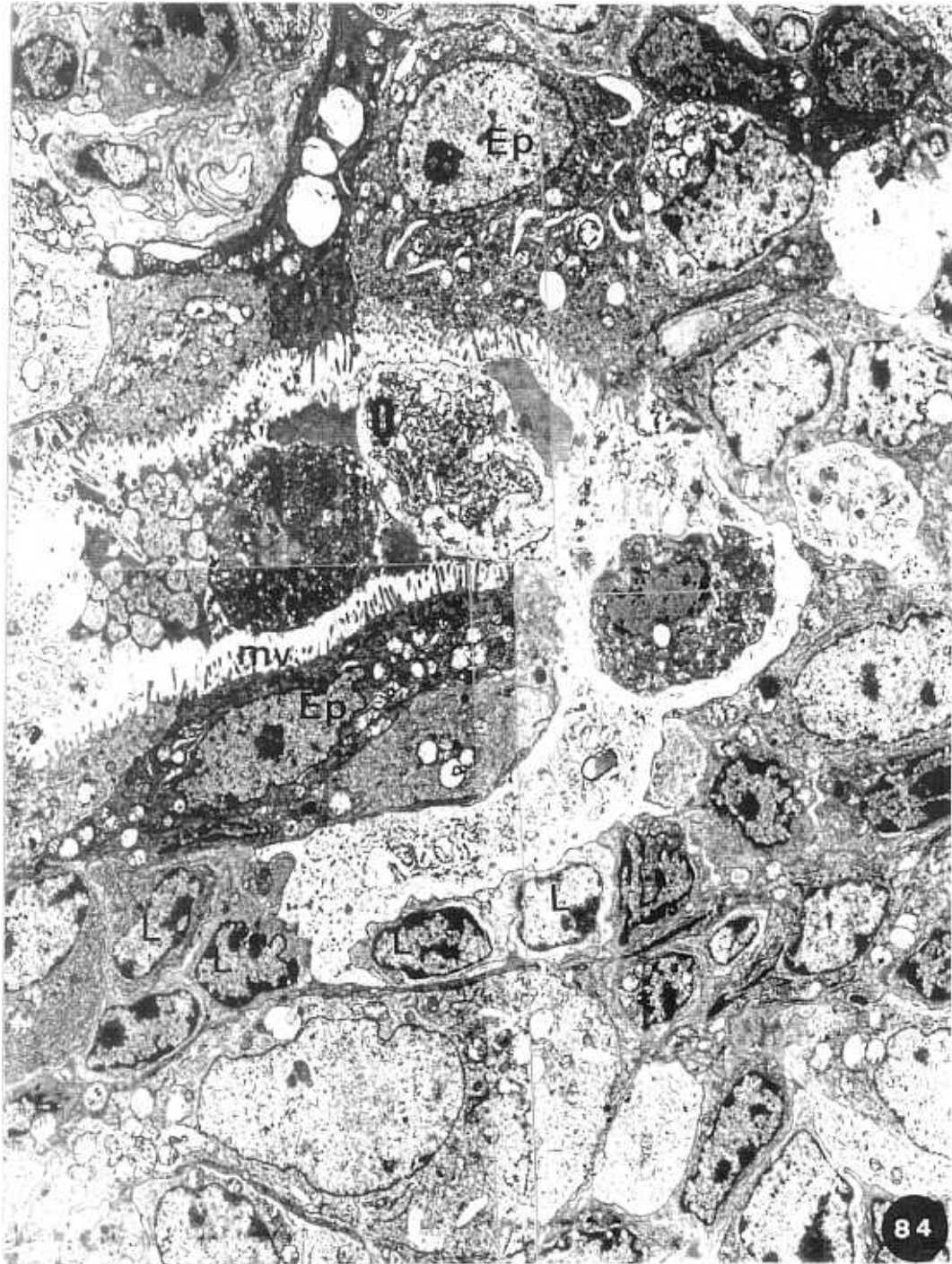


Fig.85. Quiste pluricelular (Q); mv, microvellosidades; ci, cilios. Las células epiteliales que lo bordean contactan mediante desmosomas (►) e interdigitaciones (→). Ep 5, célula epitelial de tipo 5. 6.400x

Fig.86. Detalle de célula epitelial de la figura anterior. mv, microvellosidades; tf, tonofilamentos; ds, desmosomas. 43.500x

Fig.87. Corpúsculo de Hassall incipiente representado por una célula epitelial de tipo 5 con numerosos haces de tonofilamentos (tf) alrededor del núcleo (N). 10.100x

Fig.88. Corpúsculo de Hassall en la médula tímica. Está constituido por células epiteliales de tipo 5 (Ep 5) colocadas alrededor de una cavidad cística (Q). tf, tonofilamentos. L, linfocitos. 4.400x

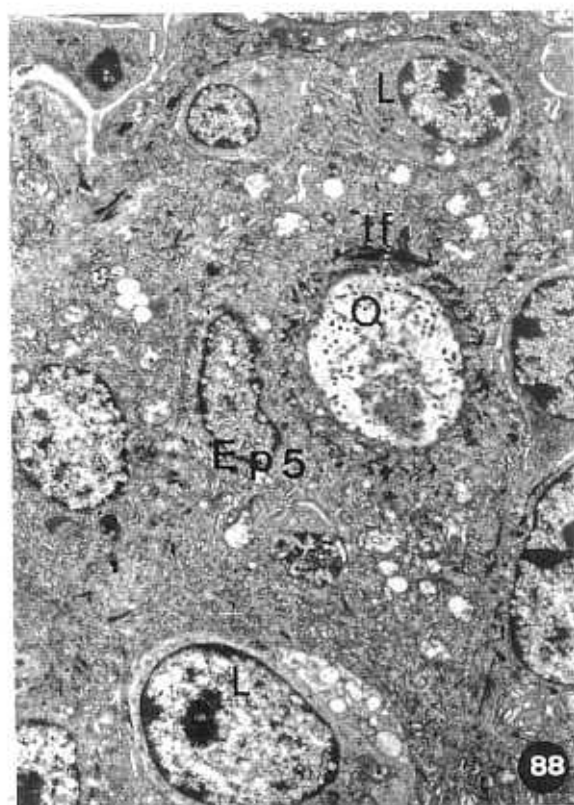
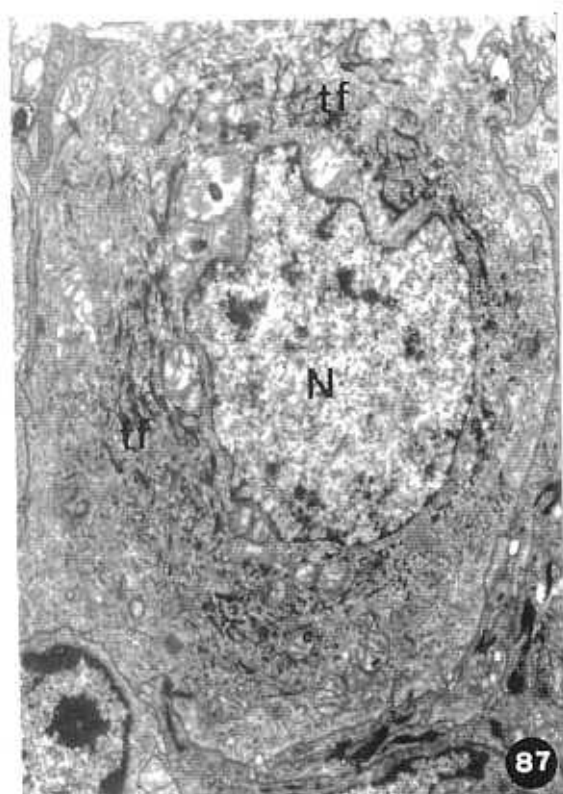
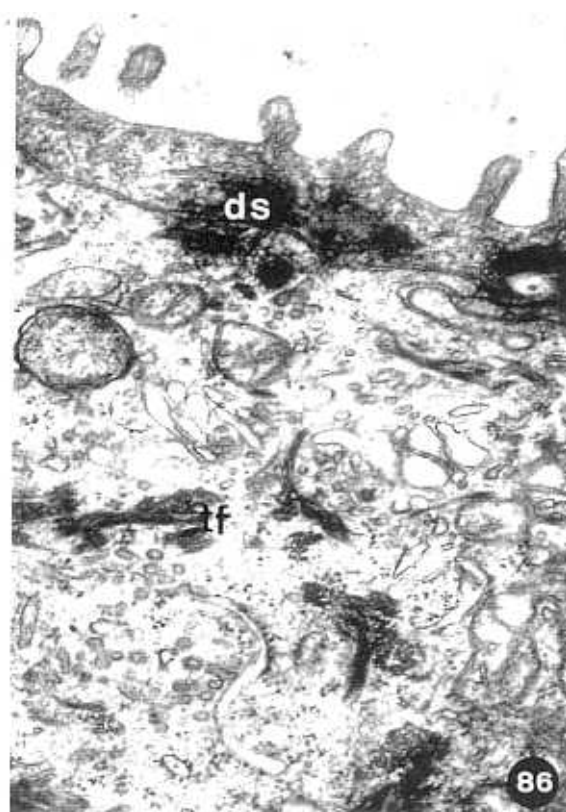
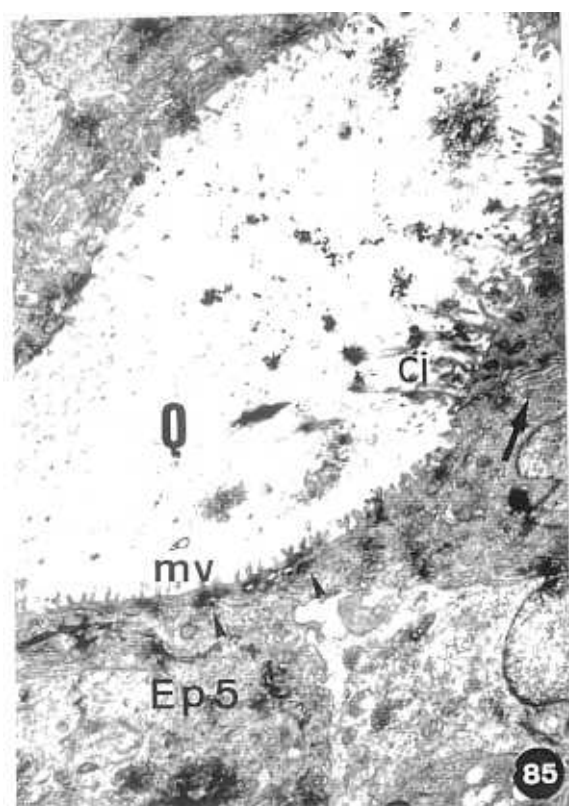


Fig.89. Corpúsculo de Hassall asociado a quistes (Q). tf, tonofilamentos. Algunos vasos sanguíneos (Vs) aparecen cerca de las paredes del quiste. Ep, células epiteliales. 6.400x



Fig.90. Corpúsculo de Hassall formado por varias células epiteliales muy queratinizadas (Ep). Q, quiste; L, linfocitos. 5.400x

Fig.91. Otro corpúsculo de Hassall en la médula tímica. Ep, células epiteliales queratinizadas; tf, tonofilamentos. mv, microvellosidades. q, queratina. 6.400x

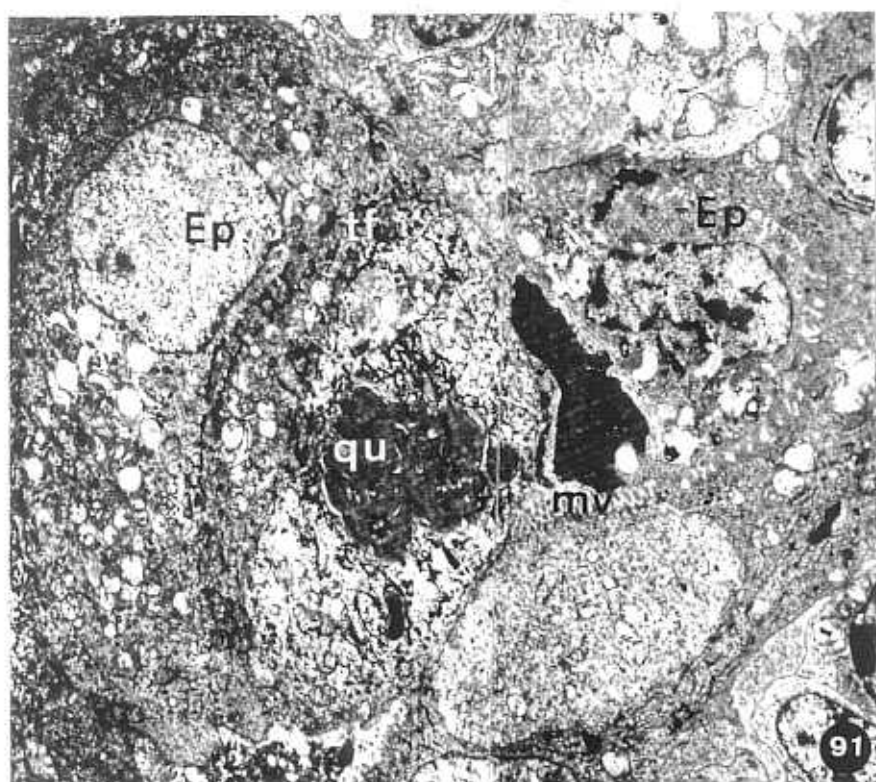
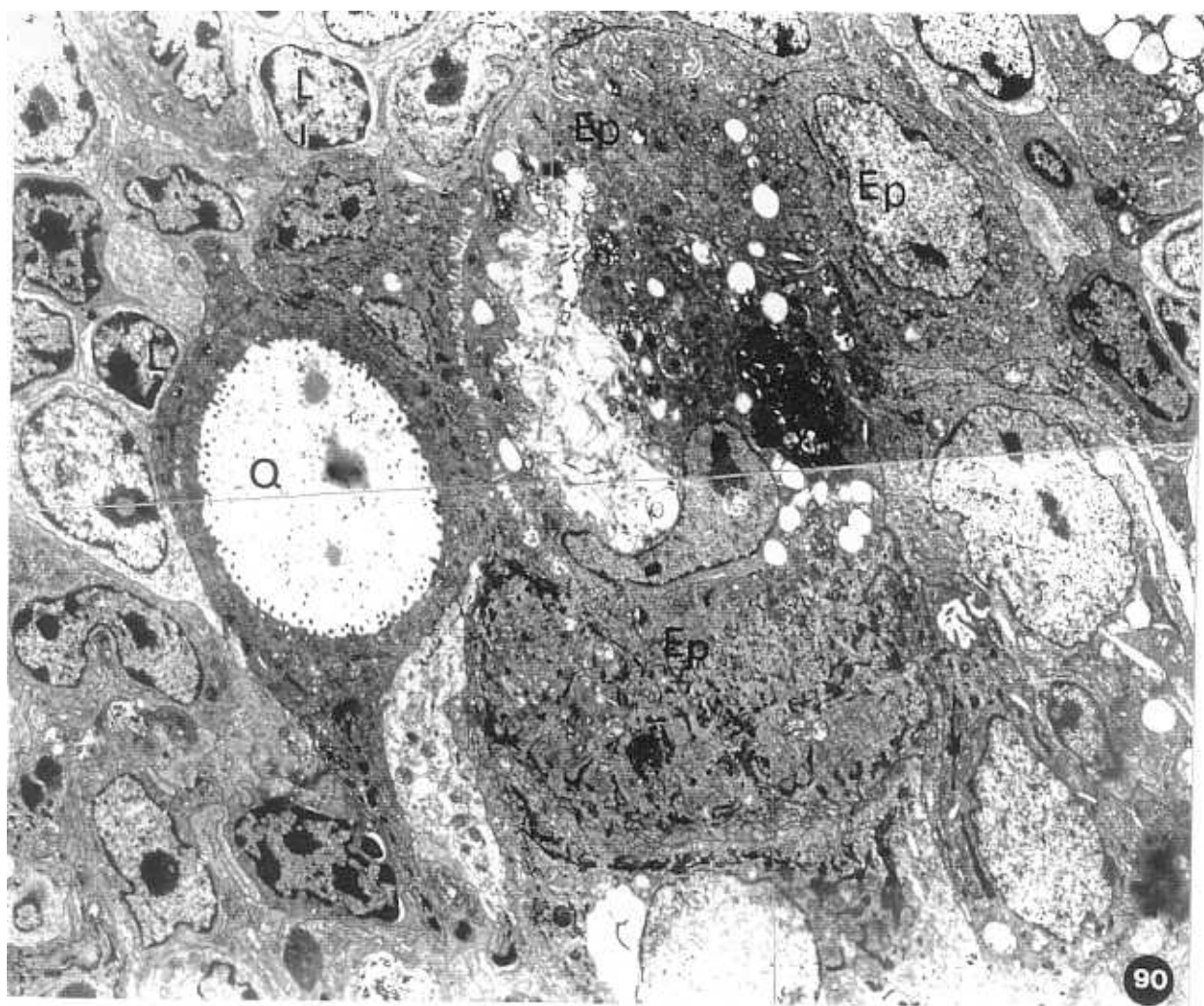


Fig.92. Gran cavidad cística formada por células epiteliales (Ep) unidas mediante desmosomas (►) que envuelven un corpúsculo de Hassall (CH) completamente queratinizado. 6.400x

Fig.93. Corpúsculo de Hassall complejo, Contiene varios centros de queratinización (qu) y varias cavidades císticas (Q). Vs, vaso sanguíneo. 2.200x

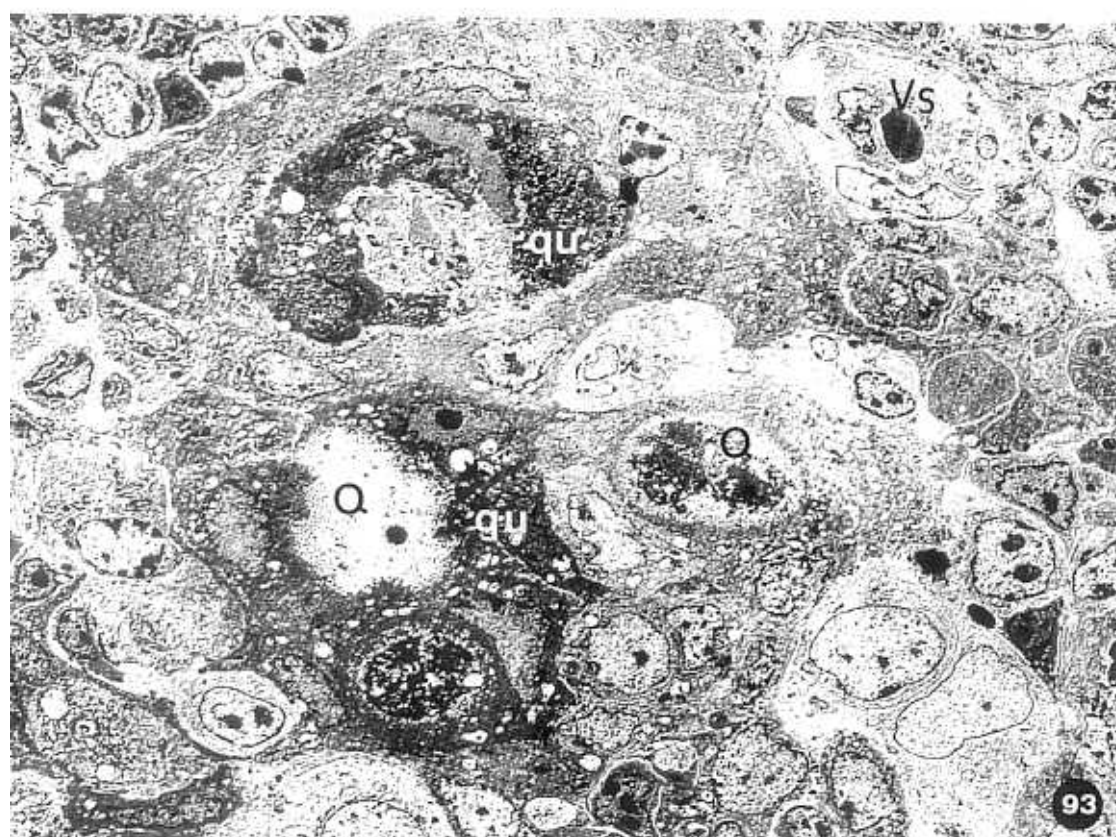
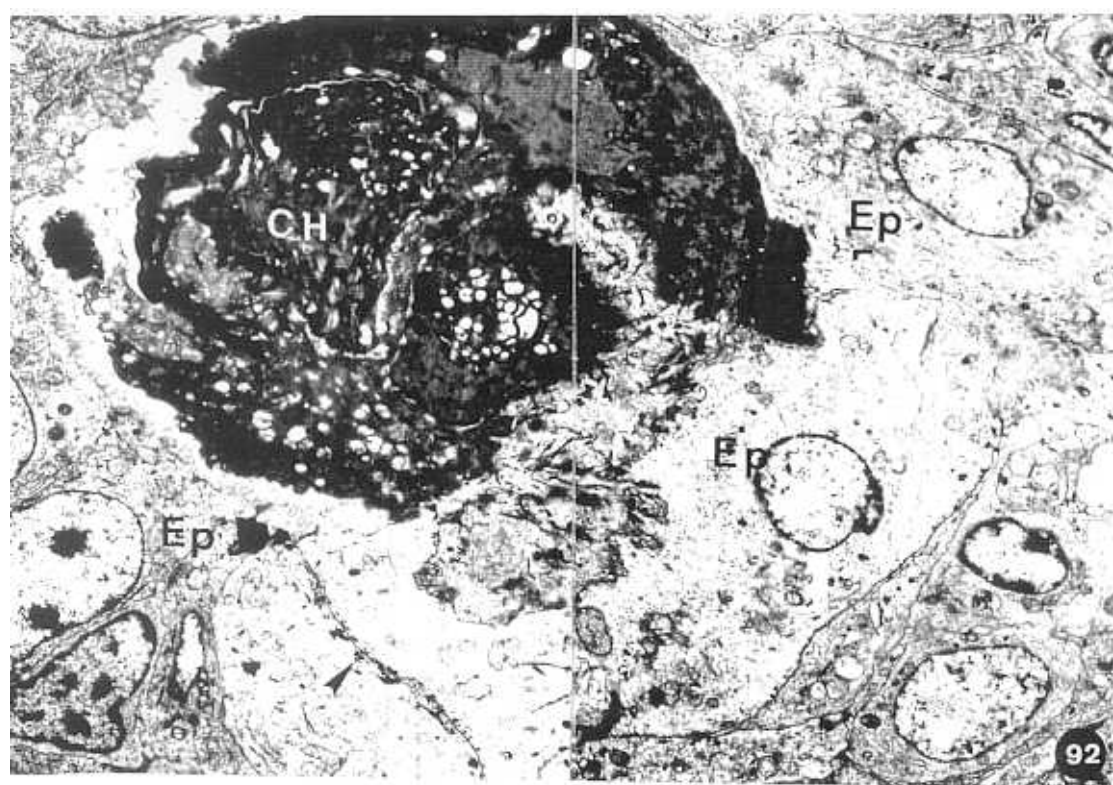


Fig.94. Célula granular neuroendocrina (CGr) de la corteza tímica rodeada de células epiteliales de tipo 3 (Ep 3). Presenta gránulos (gr) de densidad electrónica variable. 10.100x

Fig.95. Detalle de la célula anterior. Los gránulos presentan densidad electrónica variable con un halo periférico electrolúcido (→). Algunos gránulos parecen fundirse con la membrana plasmática (►). 29.000x

Fig.96. Célula granular neuroendocrina (CGr) de la corteza tímica. Los gránulos (gr) son electrodensos y de mayor tamaño que en la célula anterior. Ep 3, célula epitelial de tipo 3. 4.400x

Fig.97. Detalle de la célula anterior. 17.000x

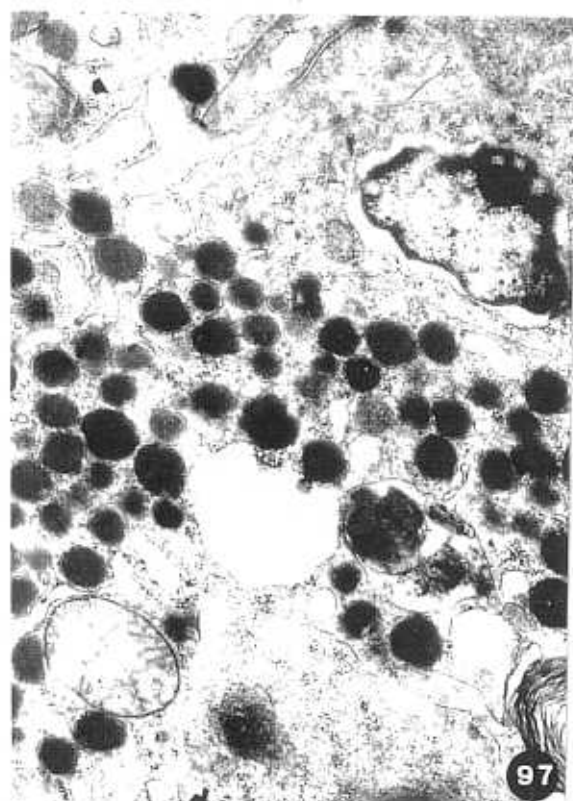
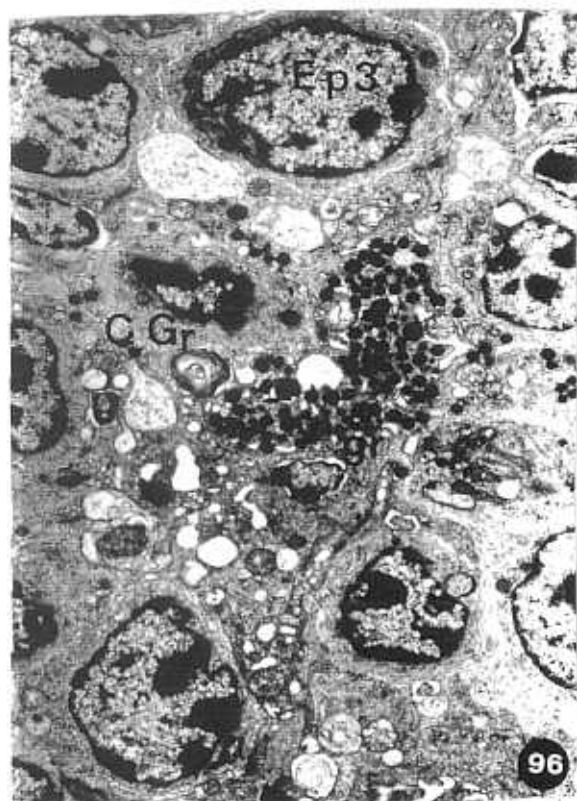
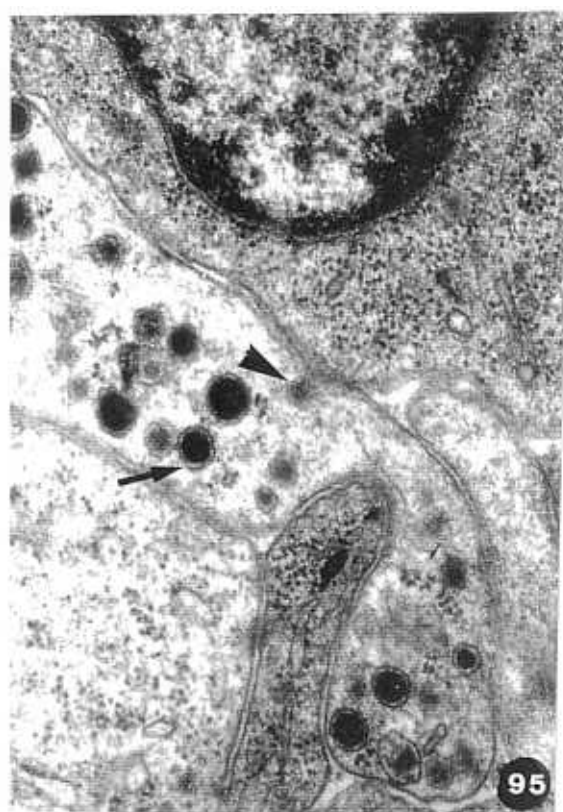
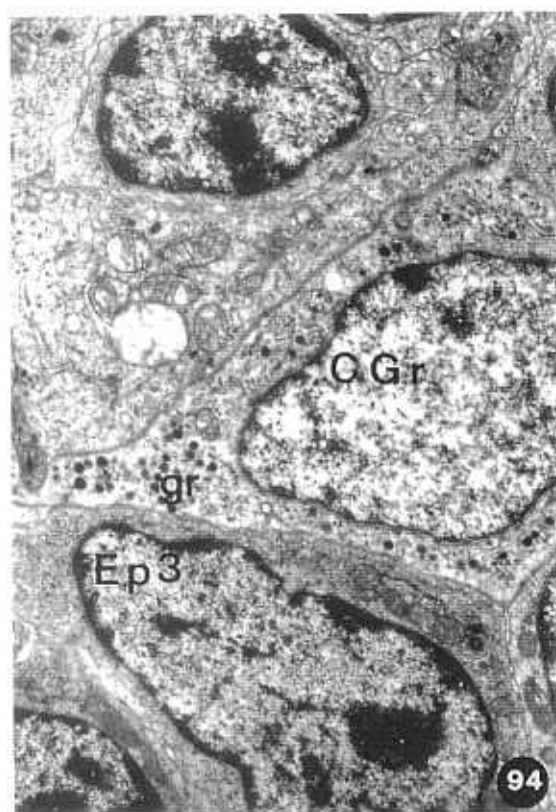


Fig.98. Célula granular de la corteza tímica. El núcleo (N) es eucromático y los gránulos (gr) son electrodensos y de tamaño variable. Ep 3, célula epitelial de tipo 3. 10.100x

Fig.99. Grupo de linfocitos pequeños (L), linfocitos grandes (Lg) y linfoblastos (LB) en la corteza del timo de Sturnus unicolor. 4.400x

Fig.100. Linfoblasto de la corteza subcapsular. Presenta baja densidad electrónica, núcleo (N) con escasa cromatina y un patente nucleolo (Nu). El citoplasma contiene ribosomas (r), retículo endoplásmico rugoso (RER) y mitocondrias (m). 10.100x

Fig.101. Linfoblasto en mitosis. Es de destacar la asimetría de la división. 6.400x

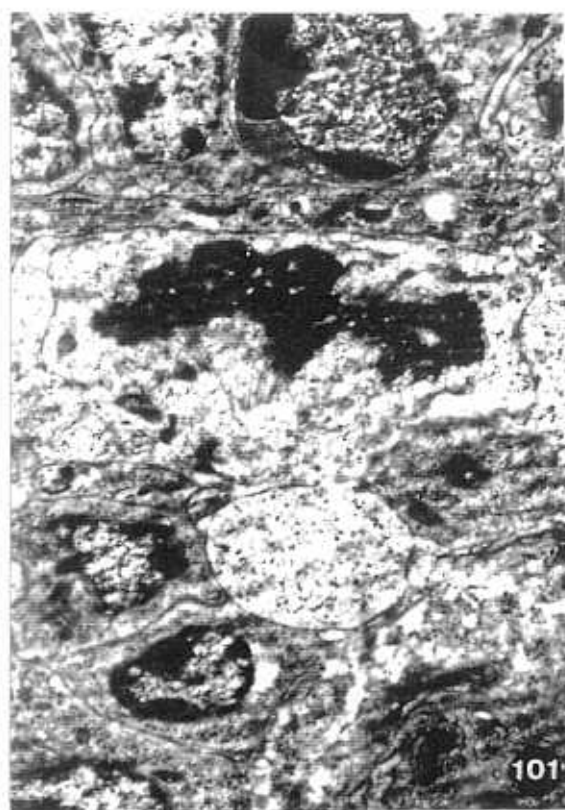
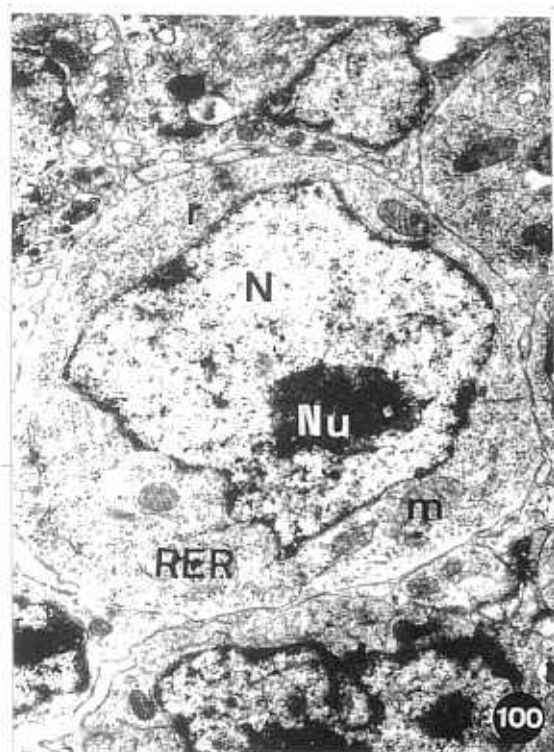
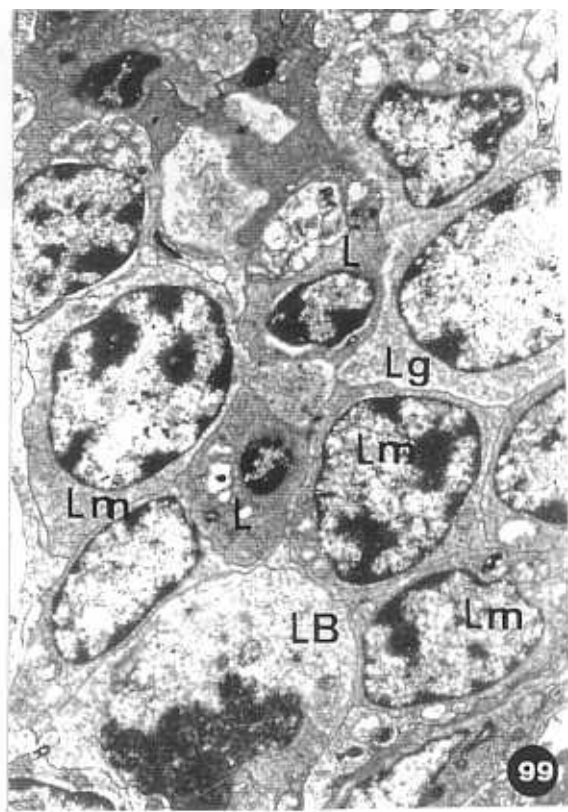
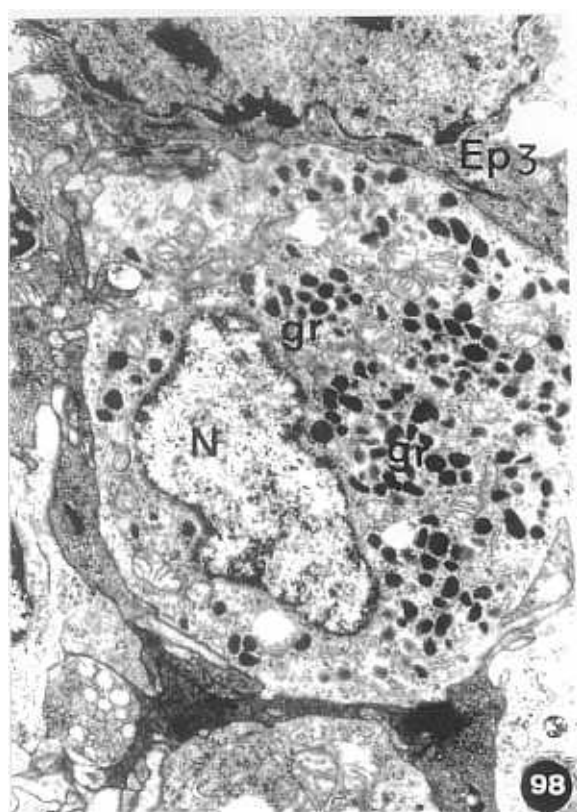


Fig.102. Grupo de células plasmáticas (CP) en la corteza tímica. 4.400x

Fig.103. Macrófago cortical del timo. Muestra un núcleo (N) electrolúcido y numeroso material fagocitado (mf) que incluye restos celulares (rc). Presenta algunas prolongaciones (→) que se distribuyen entre las células de alrededor. 6.400x

Fig.104. Grupo de células fagocíticas (CF) de la corteza tímica cargadas de gotas lipídicas (gl) y algunos cuerpos densos (cd). 4.400x

Fig.105. Célula interdigitante del borde córtico medular del timo. Obsérvese la distribución del citoplasma en una zona perinuclear rica en orgánulos y una periférica casi vacía. La superficie celular presenta finas prolongaciones (→) e interdigitaciones con las células vecinas (►). AG, aparato de Golgi; VL, vesículas lisas; Nu, nucleolo; L, linfocitos. 6.400x

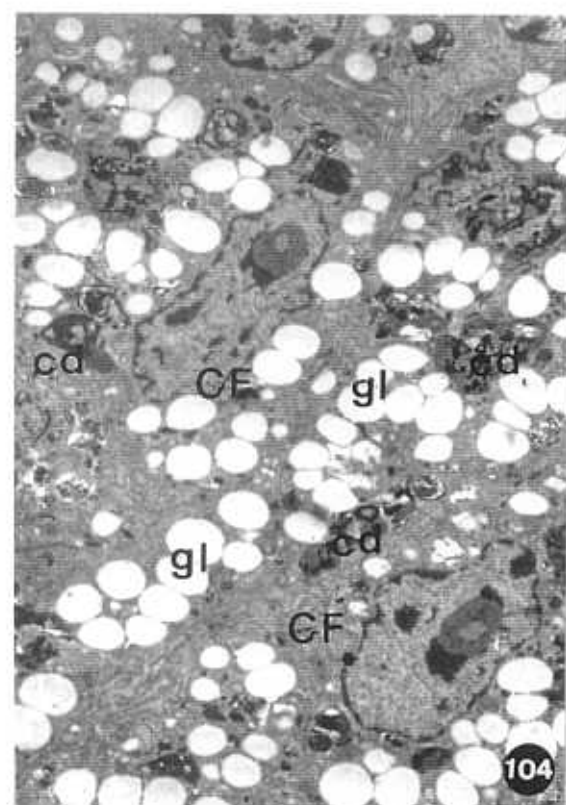
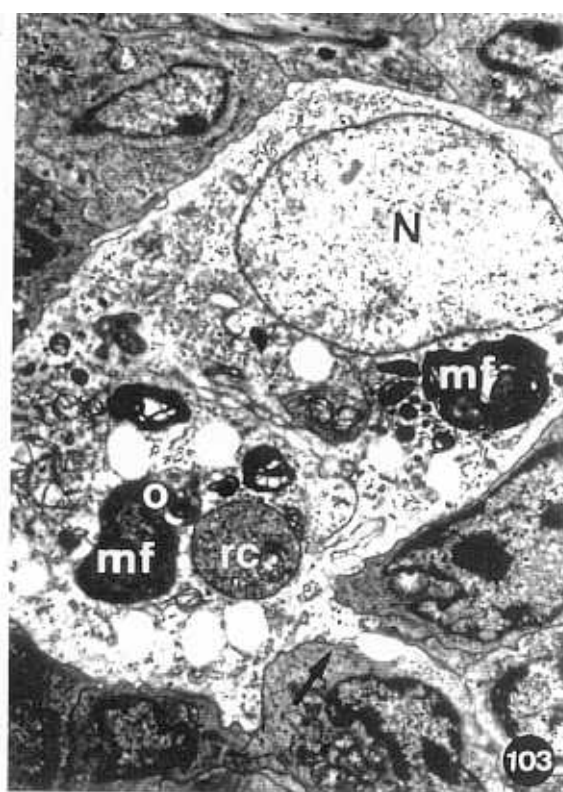
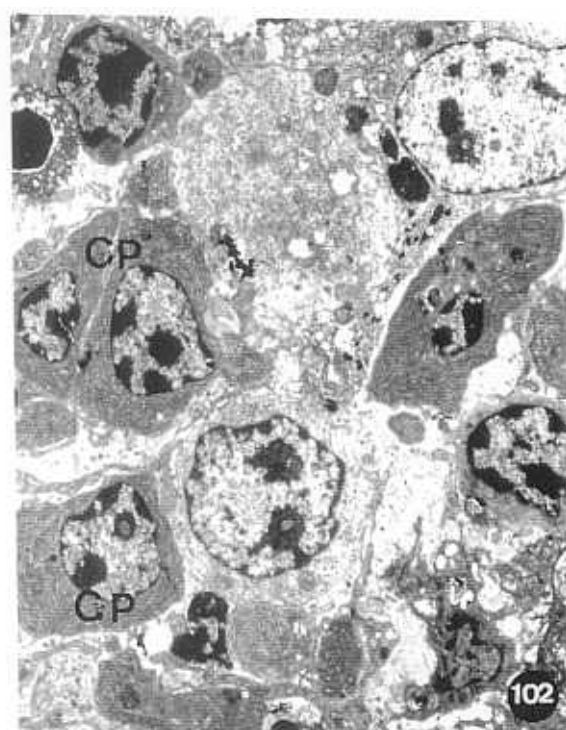


Fig.106. Célula interdigitante en el borde córtico medular del timo. La membrana plasmática presenta pequeñas invaginaciones que forman repliegues muy finos (→) 6.400x

Fig.107. Célula interdigitante (CID) en contacto con una célula plasmática (CP). 6.400x

Fig.108. Célula interdigitante (CID) en contacto con una célula mioide (Mi). El citoplasma de ésta presenta miofibrillas formando sarcómeros(s). In, invaginaciones de la membrana; L, linfocito. 10.100x

Fig.109. Célula interdigitante inmadura. Presenta menor desarrollo de orgánulos membranosos, pero son visibles las interdigitaciones (→). 6.400x

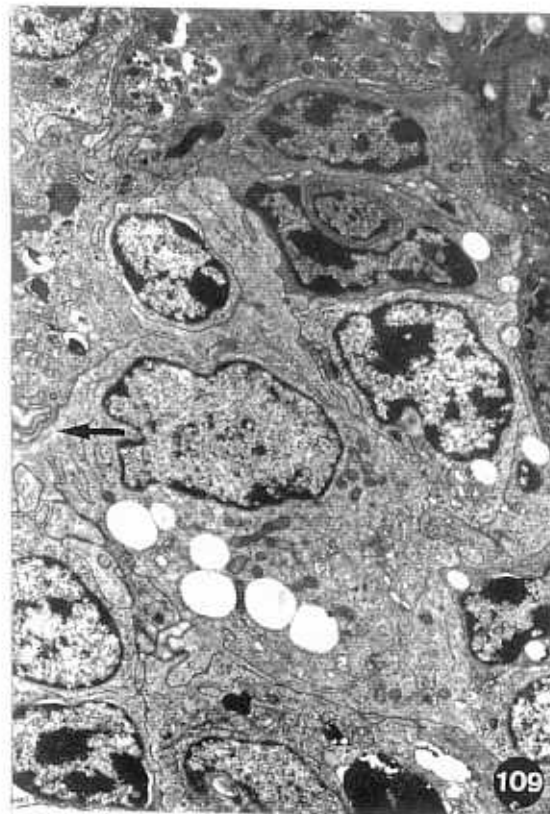
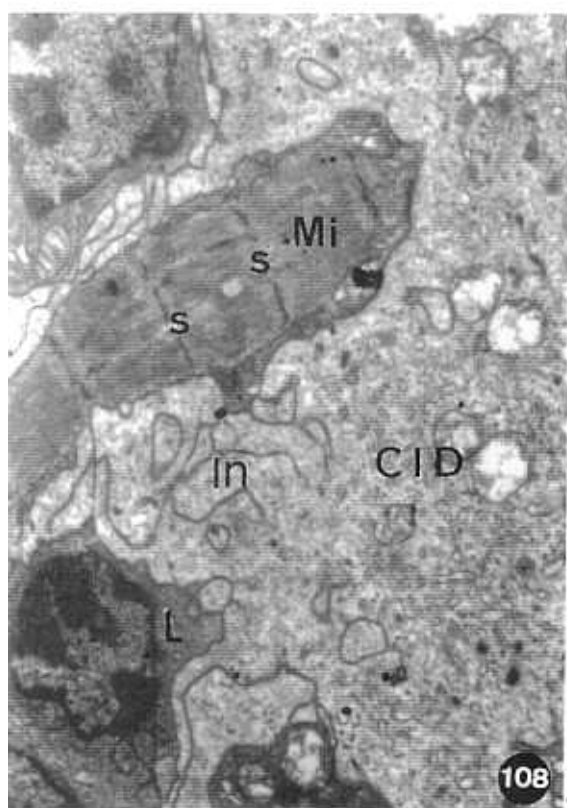
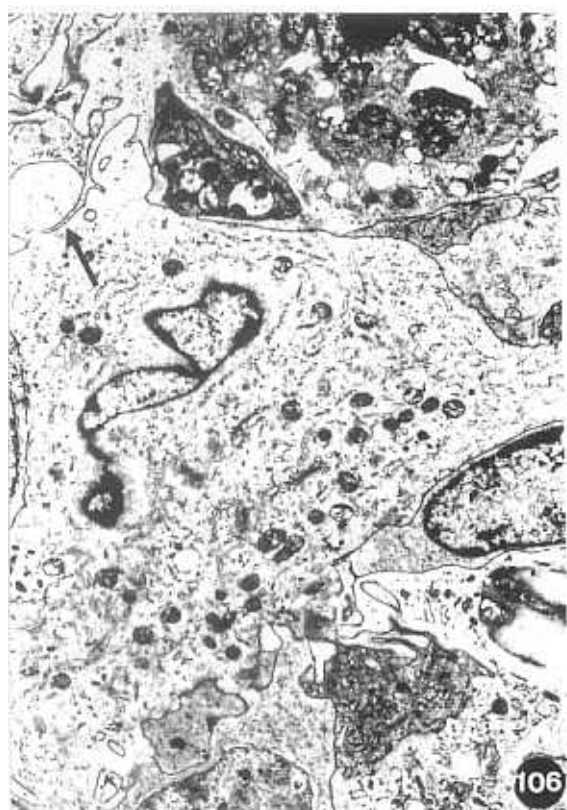


Fig.110. Célula multinucleada de la corteza profunda. Muestra restos de primitivas membranas celulares (→) e interdigitaciones (►). N, núcleo. 6.400x

Fig.111. Células mioides (Mi) de la médula tímica. El citoplasma presenta miofilamentos (mif) sin una orientación determinada. N, núcleo. 6.400x

Fig.112. Mioblasto (MiB) de la médula tímica. Presenta núcleo irregular (N) con pequeño nucleolo (Nu). El citoplasma contiene miofilamentos distribuidos irregularmente. 10.100x

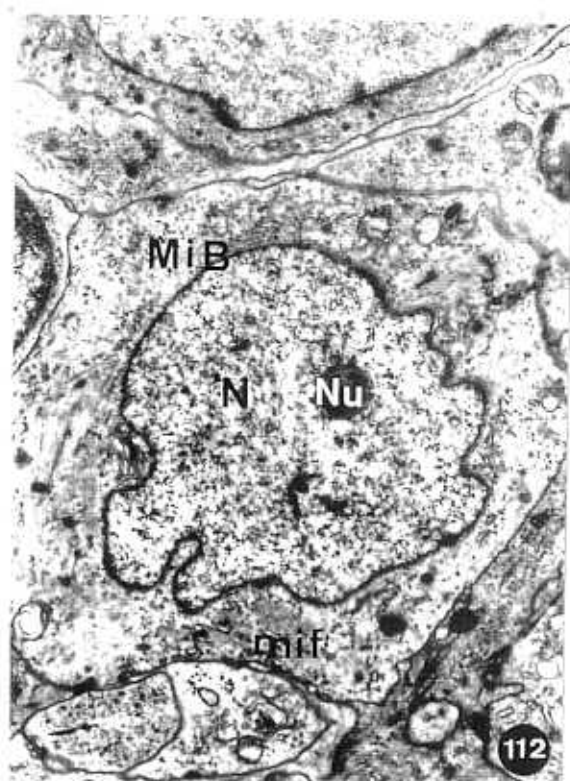


Fig.113. Célula mioide vieja (Mi) con elevada densidad electrónica, núcleo irregular (N) y mitocondrias (m) vacuolizadas. 6.400x

Fig.114. Corte semifino de la corteza del timo de Sturnus unicolor mostrando una gran masa de eritrocitos (ER), además de algunos dispersos. 240x

Fig.115. Panorámica de la corteza tímica mostrando numerosos eritrocitos dispersos (ER) y eritroblastos (EB). L, linfocitos. 1.600x

Fig.116. Grupo de eritrocitos (ER) rodeando a un eritroblasto (EB) en la corteza del timo. L, linfocitos. Pi, célula picnótica. 6.400x

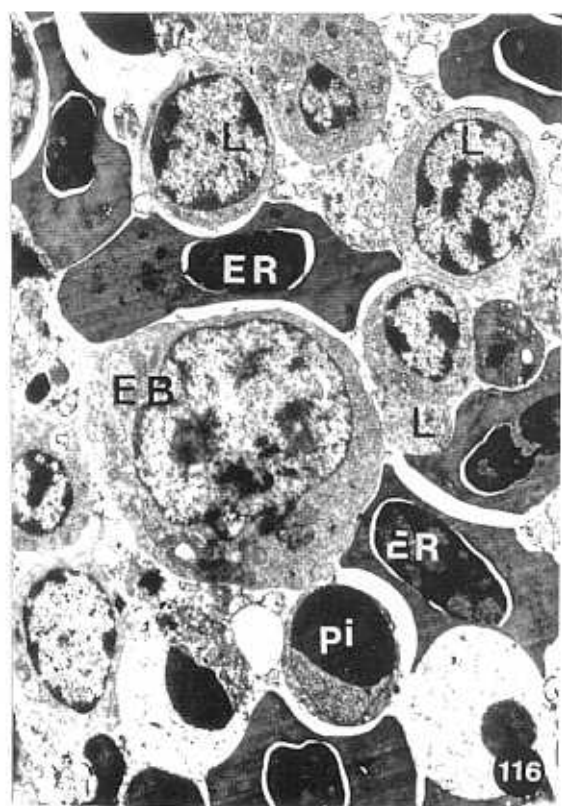
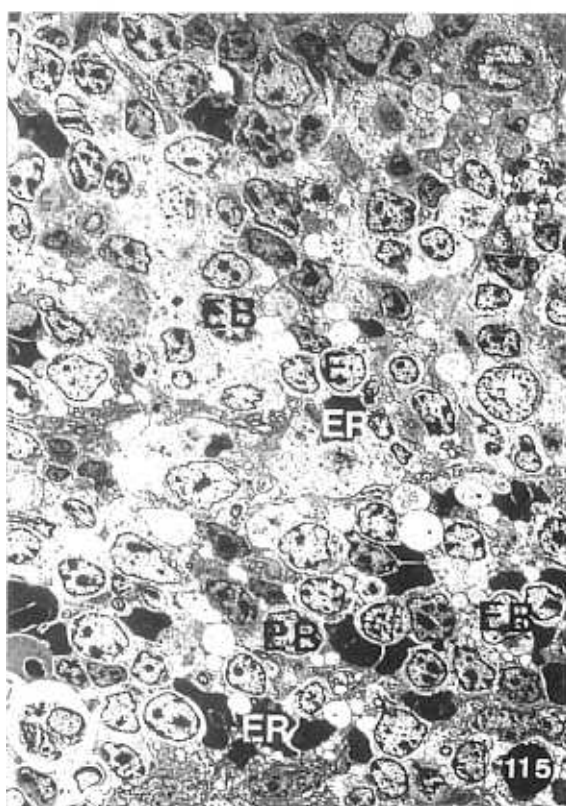
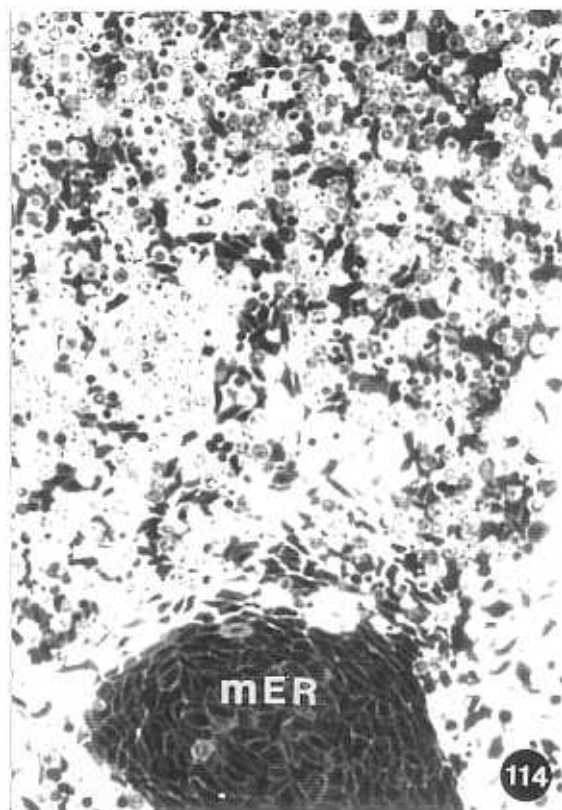


Fig.117. Proeritroblasto (EB) de la corteza tímica rodeado de eritrocitos (ER) y algunas células picnóticas (Pi). 6.400x

Fig.118. Eritroblasto basófilo de la corteza tímica. El borde celular presenta vesículas de rofeocitosis (→). Nu, nucleolo. 10.100x

Fig.119. Célula epitelial (Ep) de la corteza tímica en degeneación. Presenta poca densidad electrónica y pérdida de orgánulos membranosos. 6.400x

Fig.120. Célula epitelial en degeneración. El citoplasma contiene mitocondrias (m) vacuolizadas. 6.400x

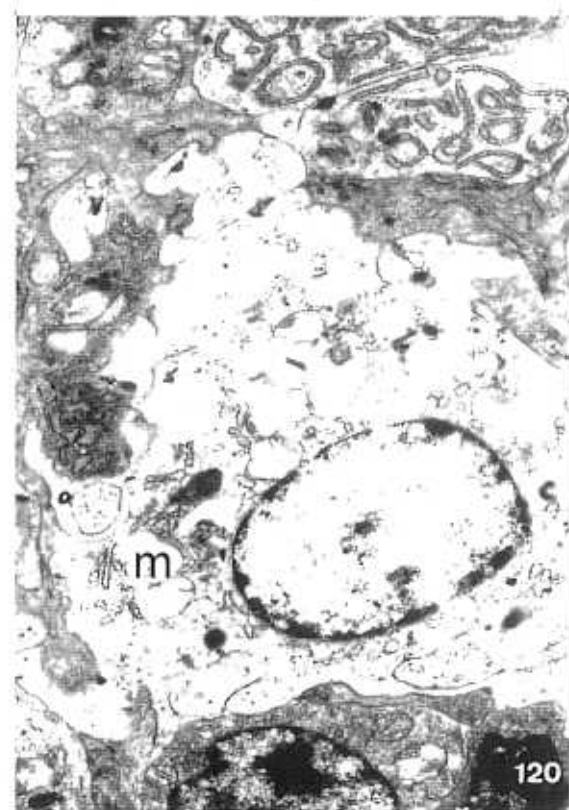
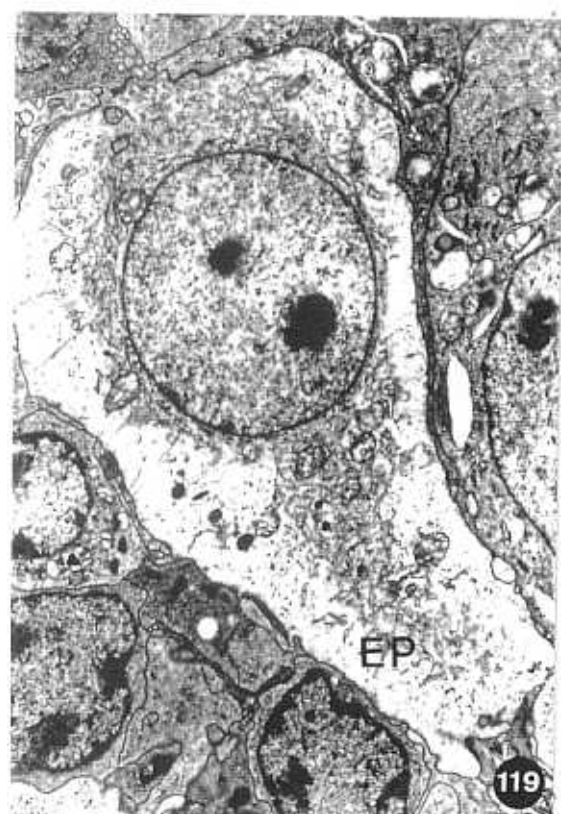
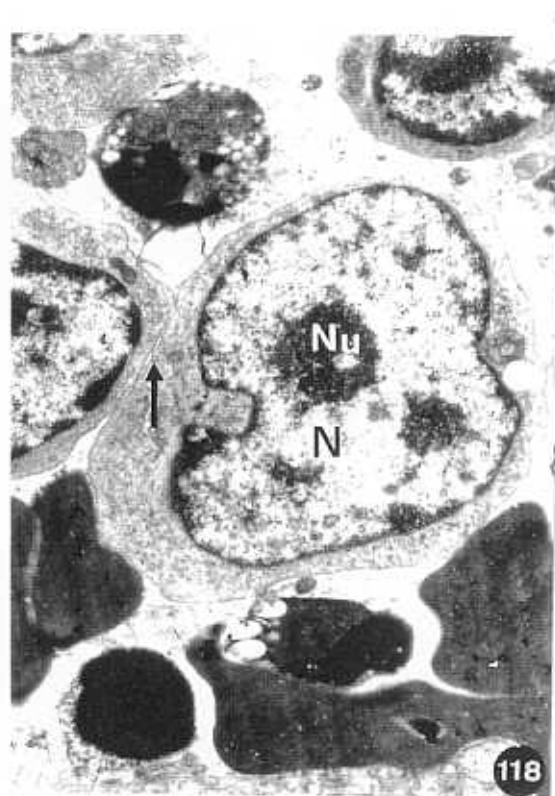
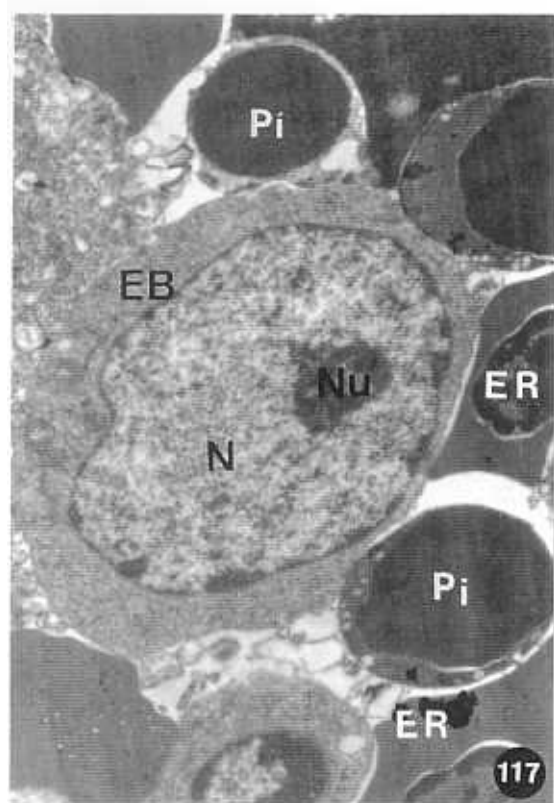


Fig.121. Célula epitelial en degeneración. tf, tonofilamentos. 6.400x

Fig.122. Célula epitelial en degeneración. Presenta algunos tonofilamentos (tf) y un cuerpo denso anular en la periferia del núcleo (▸). 6.400x

Fig.123. Corteza subcapsular cargada de células picnóticas (Pi) que presentan núcleos (N) degenerados muy electrodensos y citoplasma muy vacuolizado. Ep, célula epitelial. 4.400x

Fig.124. Macrófago (M) cortical mostrando activa fagocitosis de células picnóticas (Pi). 4.400x

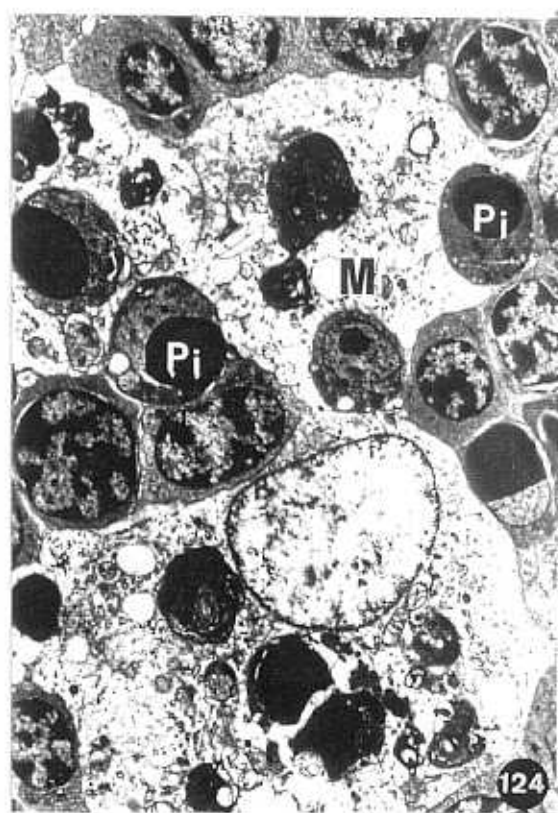
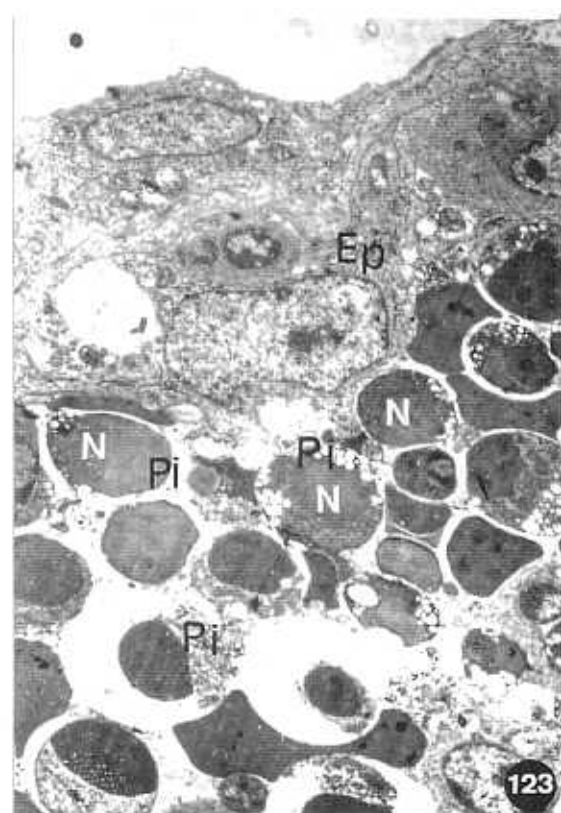
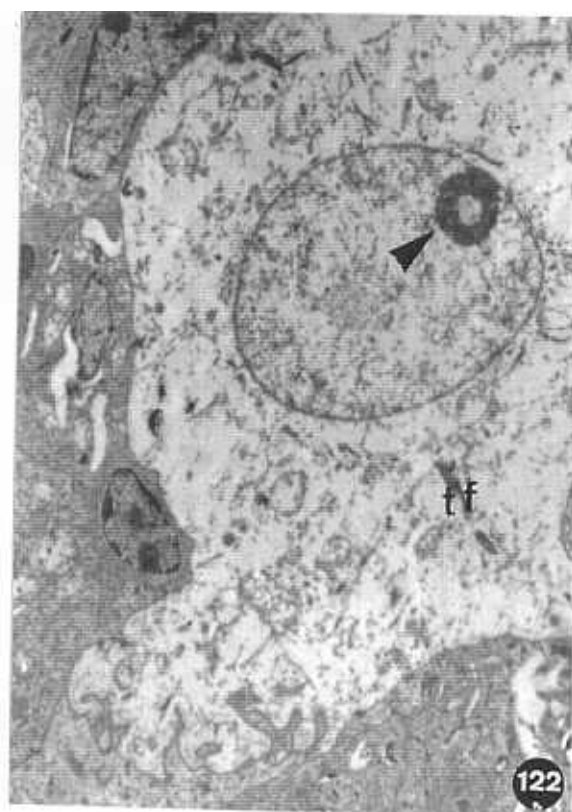
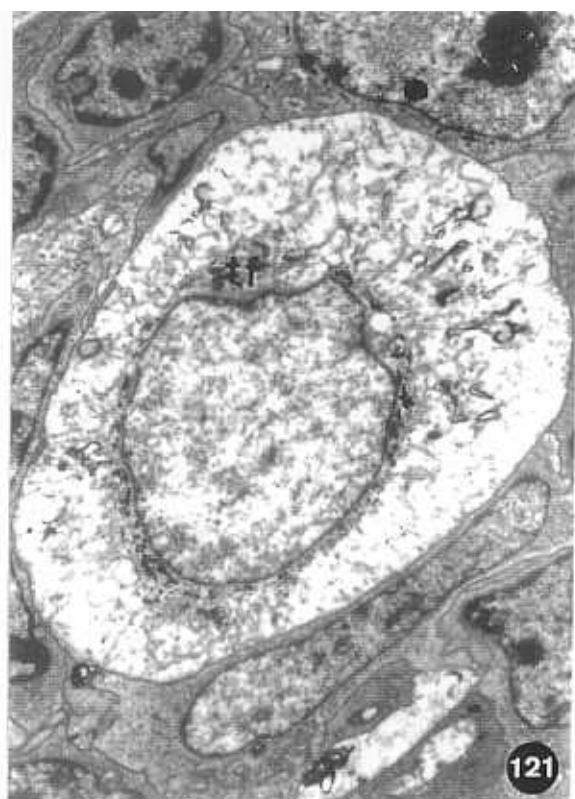


Fig.125. Panorámica de lóbulo tímico con numerosas células picnóticas (Pi) corticales y gran desarrollo de estructuras císticas (Q). ER, eritrocitos. 2.200x

Fig.126. Panorámica de la Bolsa de Fabricio de Sturnus unicolor. F, folículos; CC, canal central; Cap, cápsula; EIF, epitelio interfolicular. 170x

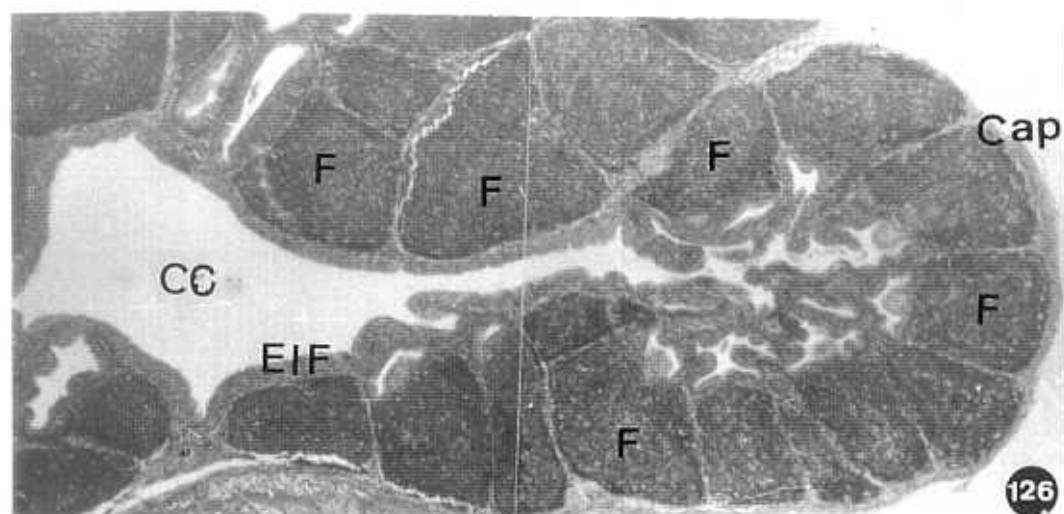
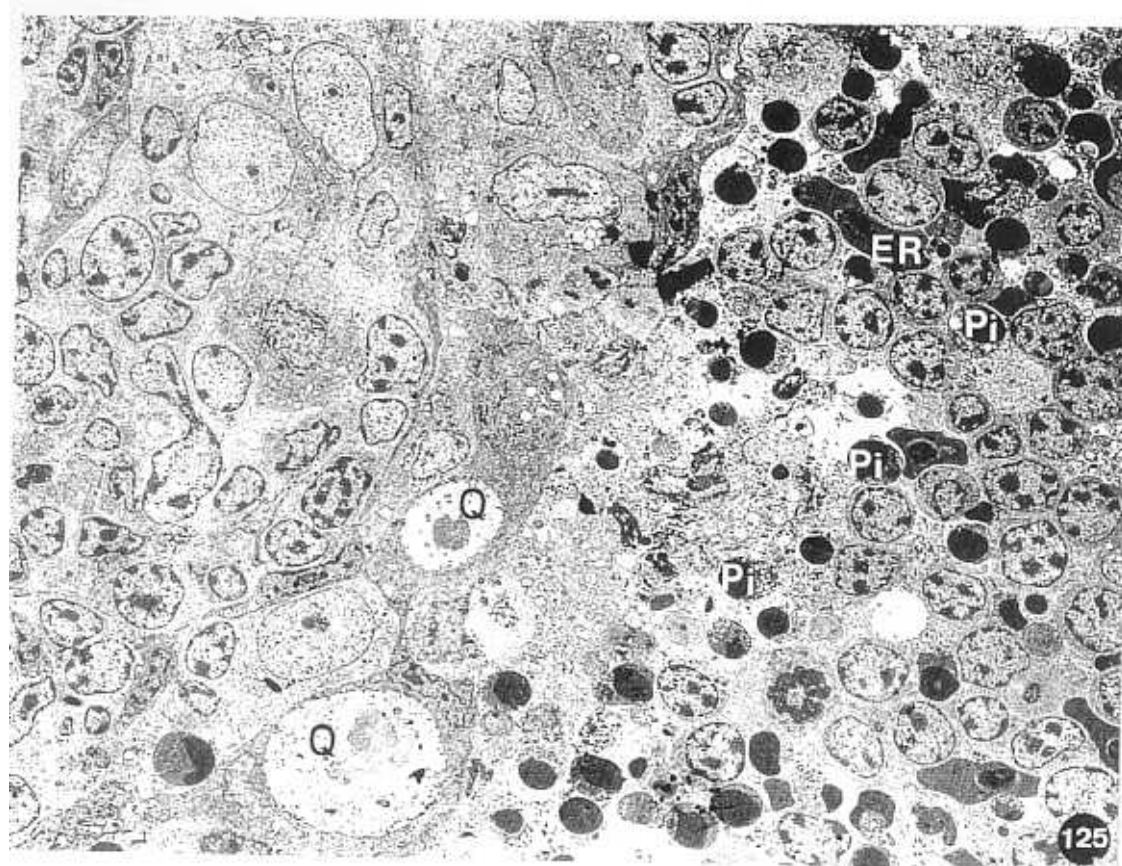


Fig.127. Células del epitelio interfolicular de la bolsa de Fabricio. Presentan cortas microvellosidades (mv) y gránulos electrodensos (gd), algunos vacíos (→). mb, membrana basal. 4.200x

Fig.128. Detalle de una célula epitelial interfolicular. G, granulocitos. 11.500x

Fig.129. Epitelio interfolicular con un macrófago (M) infiltrado. 3.800x

Fig.130. Granulocitos heterófilos (G) infiltrados en el epitelio interfolicular. Ep, célula epitelial. 8.200x

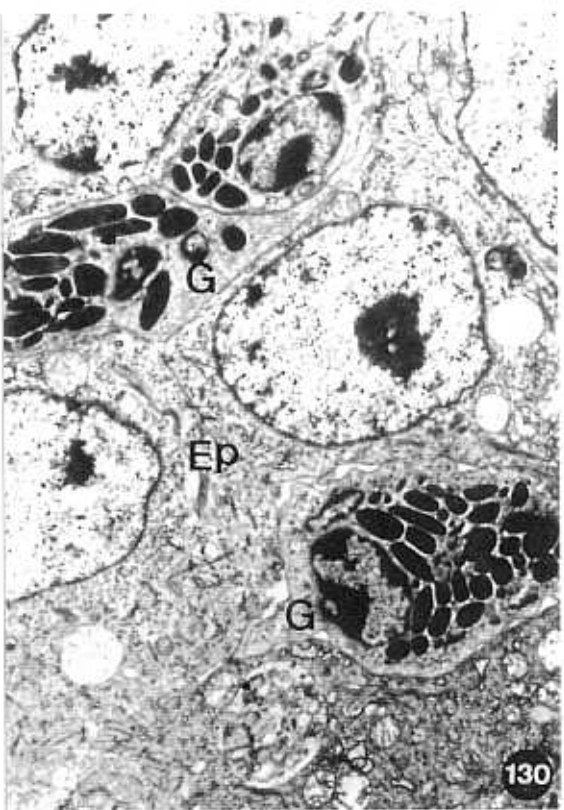
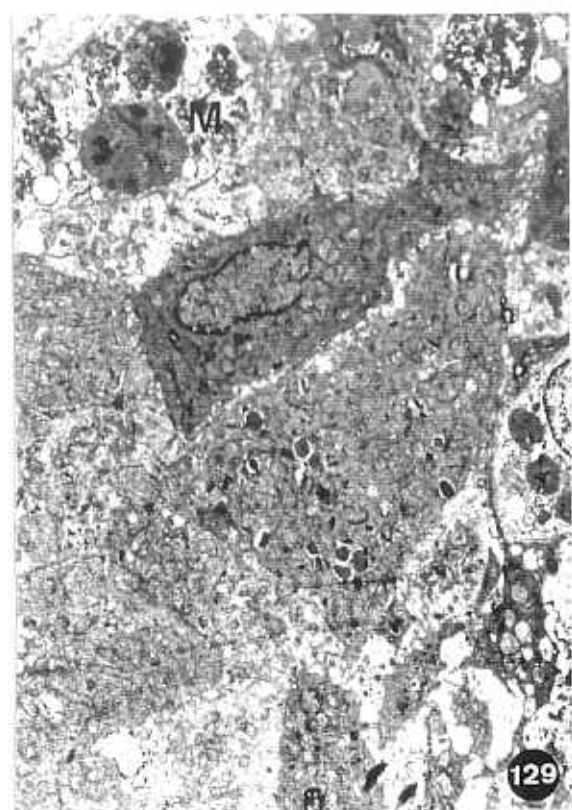
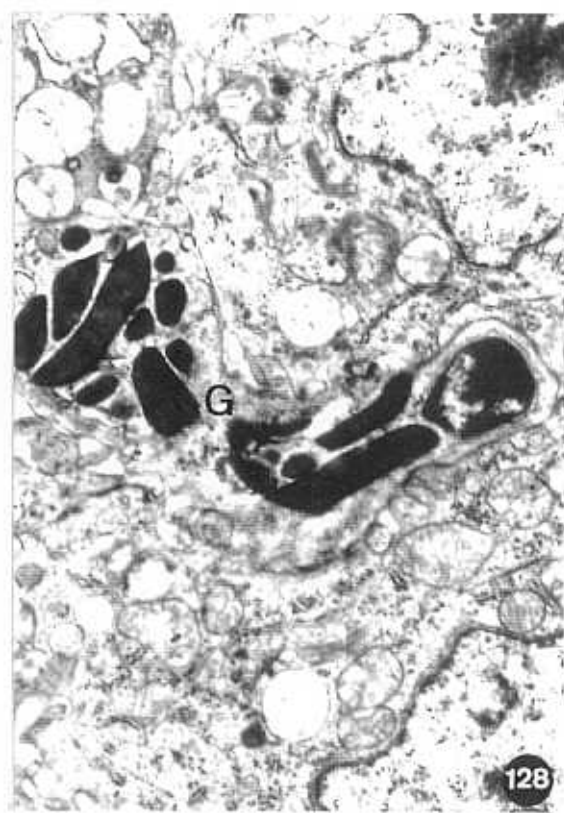


Fig.131. Epitelio interfolicular. Aparecen numerosas bacterias (Ba) adosadas a la superficie luminal, incluso penetrando en algunos huecos. Las células epiteliales se mantienen unidas mediante interdigitaciones (►). L, células linfoides. 2.800x

Fig.132. Detalle de la figura anterior. Ba, bacterias. 23.000x

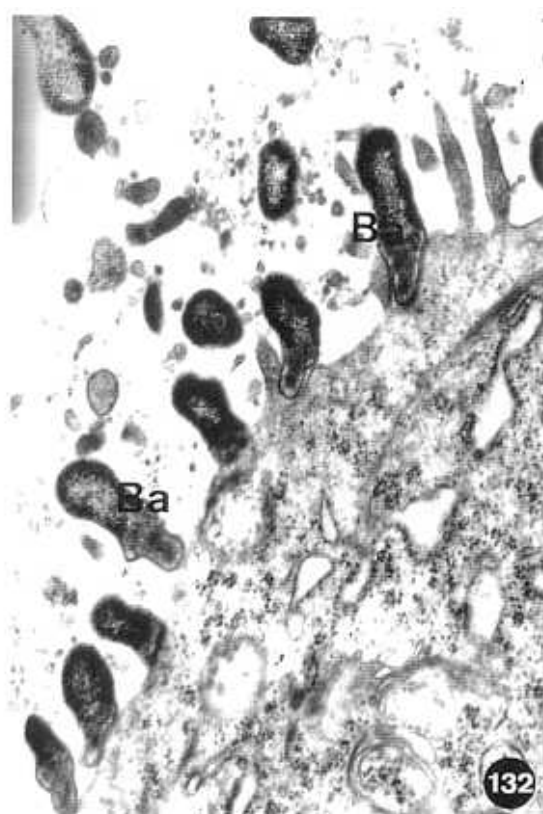
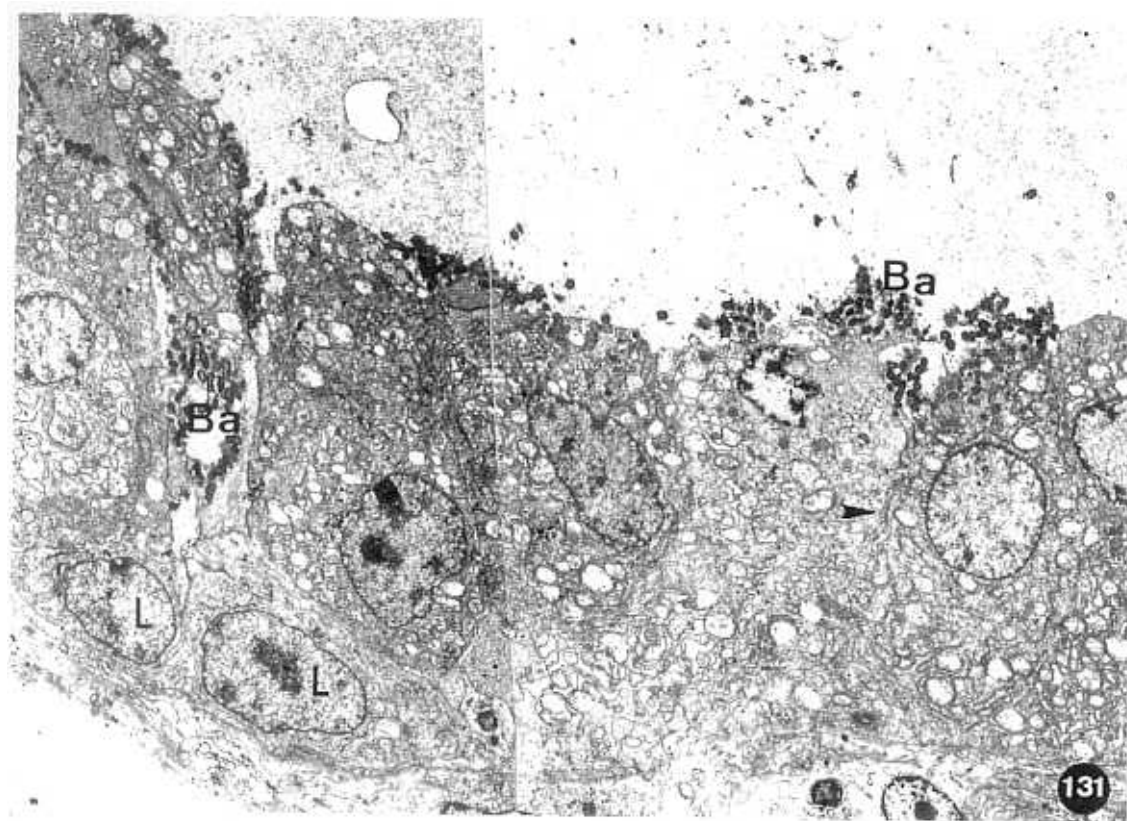


Fig.133. Panorámica de un folículo de la bolsa de Fabricio. C, corteza. Med, médula. CM, borde córtico medular. EIF, epitelio interfolicular. EAF, epitelio asociado al folículo. Ep, células epiteliales de la médula. L, linfocitos. M, macrófagos. 1.800x

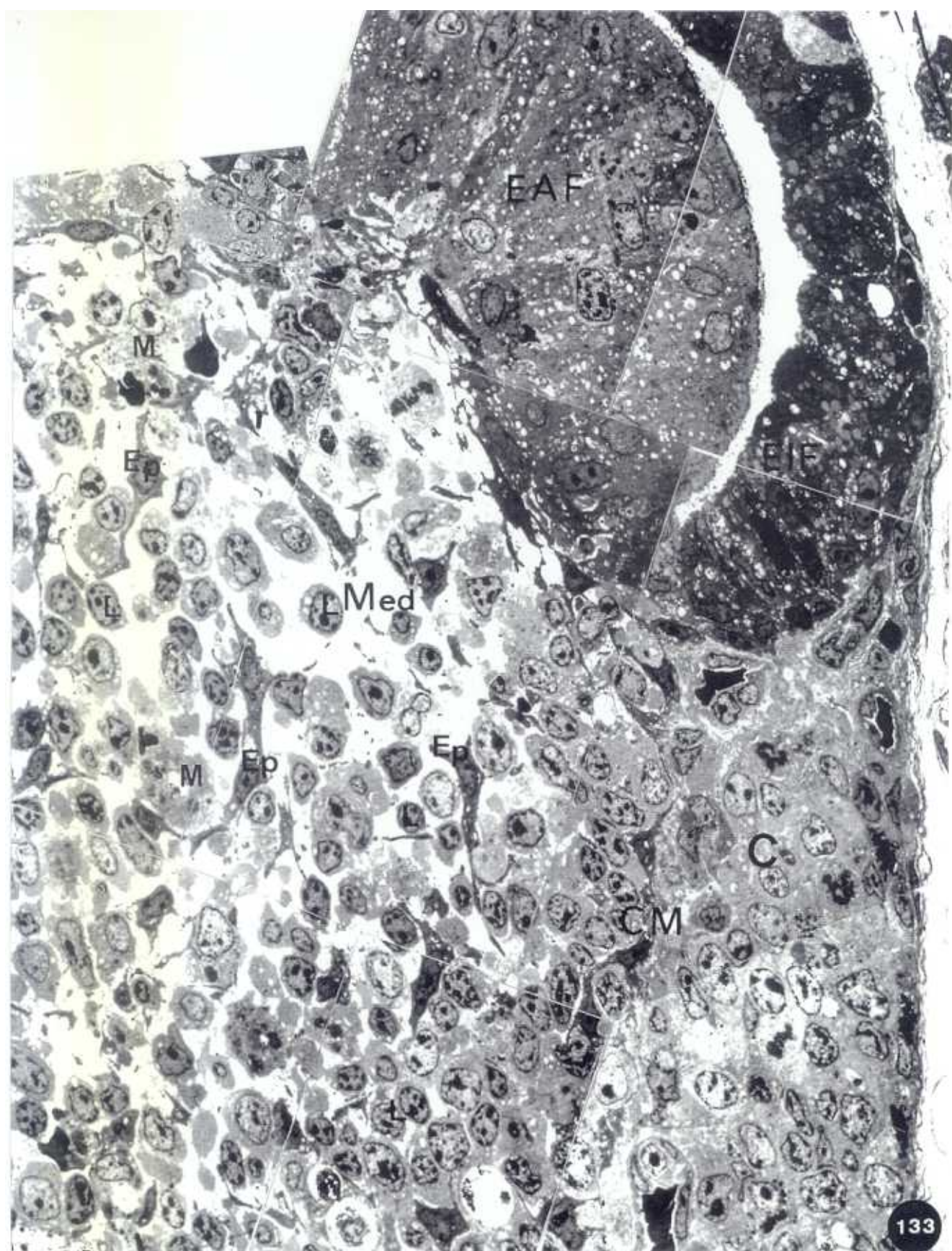


Fig.134. Epitelio asociado al folículo. Las células muestran núcleo alargado (N) y algunas vacuolas (V). Aparecen células linfoides (L) y macrófagos (M) infiltrados. 4.800x

Fig.135. Célula del epitelio asociado al folículo. En los bordes celulares existe un espacio intercelular (ei) en el que se proyectan algunas finas prolongaciones (►). 9.500x

Fig.136. Célula basal del epitelio asociado al folículo (EAF). Muestra núcleo aplanado (N), haces de tonofilamentos (tf) y se une mediante desmosomas (►) a otras células epiteliales. 9.500x

Fig.137. Célula epitelial de la zona de transición entre el epitelio interfolicular y el epitelio asociado al folículo. mb, membrana basal. 11.500x

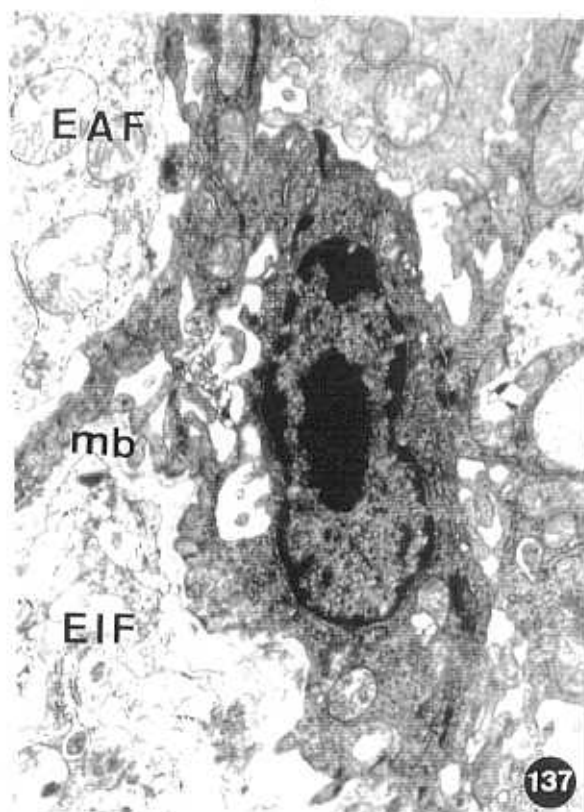
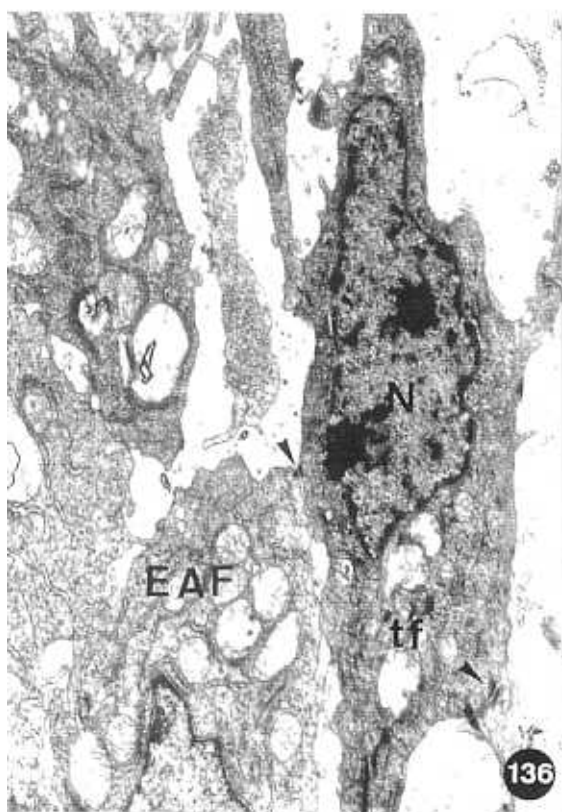
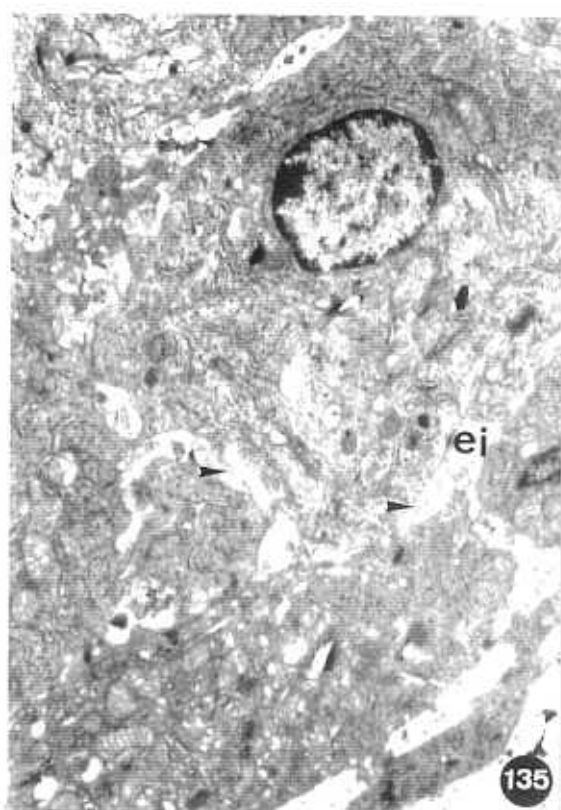
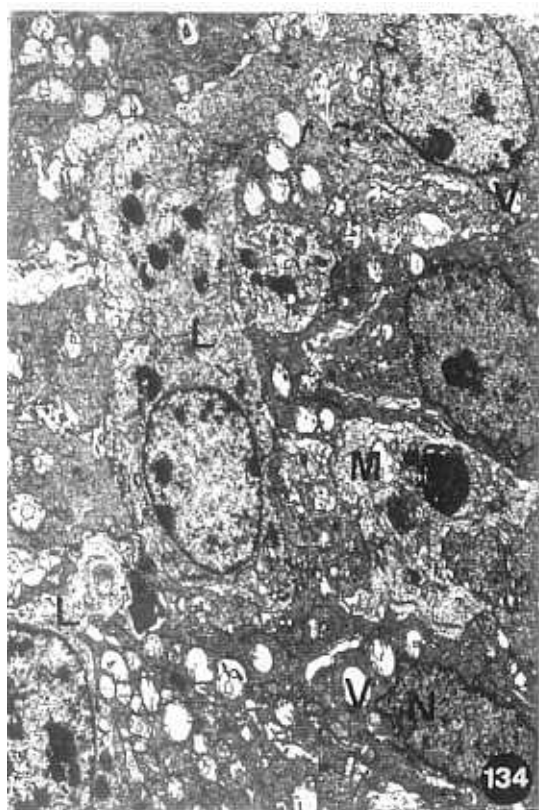


Fig.138. Célula epitelial de la zona de transición entre el EIF y el FAE. gr, gránulos de mucina. L, linfocitos. 4.200x

Fig.139. Micrografía óptica de un folículo de la bolsa de Fabricio con tinción argéntica. Observese la diferente distribución de fibras entre la corteza (C) y la médula (Med). El borde córtico medular (CM) queda marcado por una capa continua de fibras. TIF, tejido interfolicular. 440x

Fig.140. Célula epitelial de la médula de un folículo de la bolsa de Fabricio. Presenta núcleo alargado (N) electrodenso, citoplasma con numerosas haces de tonofilamentos (tf) alrededor del núcleo y alineados en las prolongaciones. 11.500x

Fig.141. Células epiteliales (Ep) de la médula folicular cuyas prolongaciones citoplásmicas (p) rodean grupos de células linfoides. L, linfocitos; LB, linfoblastos. 4.300x

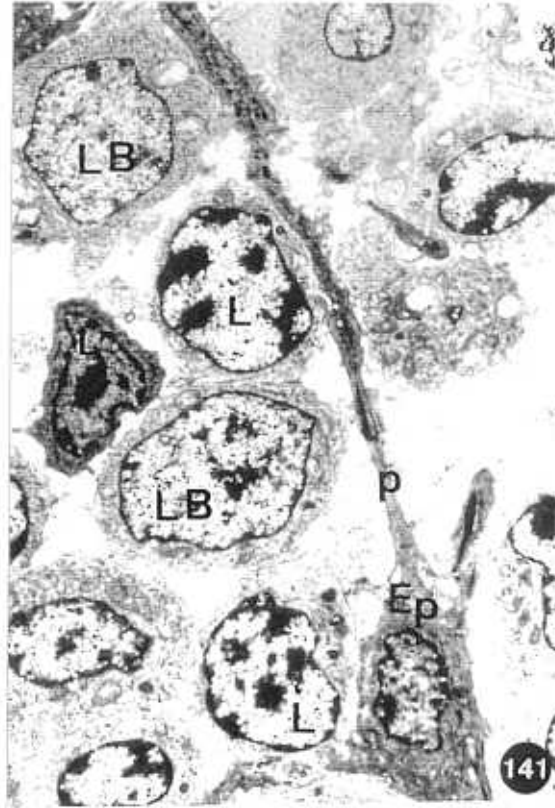
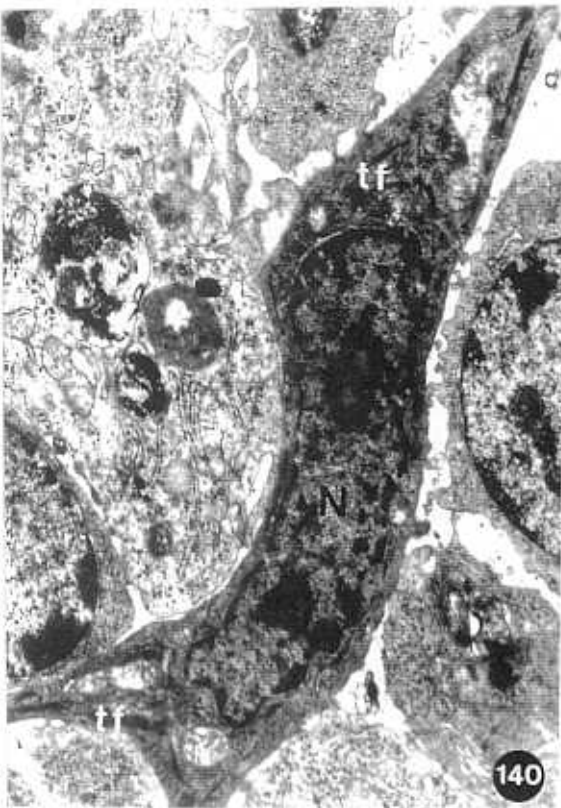
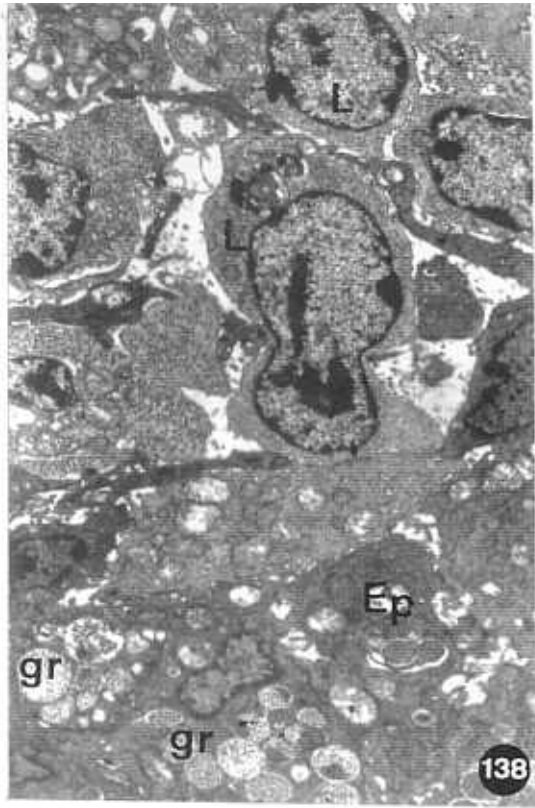


Fig.142. Detalle de la zona de unión entre prolongaciones de dos células epiteliales de la médula folicular. ds, desmosoma: L, linfocito. 15.000x

Fig.143. Panorámica del borde de la médula folicular de la bolsa de Fabricio. Ep, células epiteliales del borde córtico-medular. L, células linfoides; LB, linfoblasto; M, macrófagos; mb, membrana basal. 4.800x

Fig.144. Detalle de dos células linfoides de la médula folicular presentando contactos celulares (→). 33.000x

Fig.145. Grupo de células linfoides (L) de la médula folicular rodeadas por prolongaciones (p) de células epiteliales. Algunos linfoblastos aparecen en mitosis (LB). 5.800x

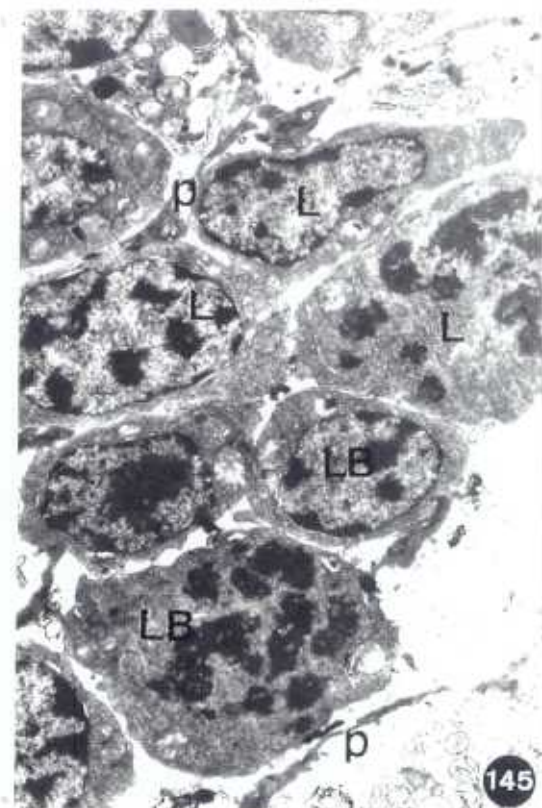
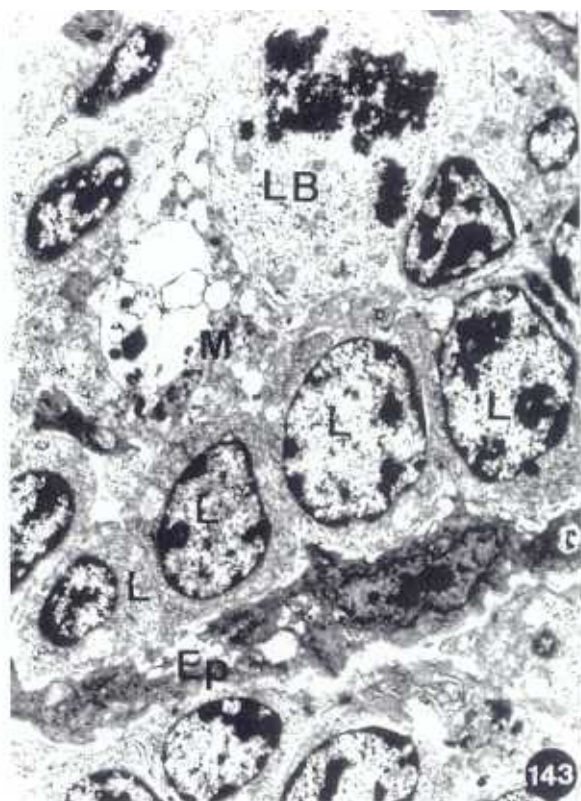


Fig.146. Grupo de células linfoides medulares de un folículo de la bolsa de Fabricio. Ep, célula epitelial. L, linfocitos; LB, linfoblastos; M, macrófago. Presentan algunos contactos celulares (→). 8.000x

Fig.147. Célula no linfoide de la médula folicular. Presenta núcleo irregular (N) y en el citoplasma aparecen vacuolas (V) con contenido denso y gránulos lipídicos (gl). En la superficie celular hay numerosas prolongaciones que contactan con células vecinas (►). RER, retículo endoplásmico rugoso: L, linfocito; LB, linfoblasto en mitosis. 7.200x

Fig.148. Macrófago de la médula folicular. Presenta cuerpos densos (cd) y gotas lipídicas (gl). N, núcleo. 8.200x

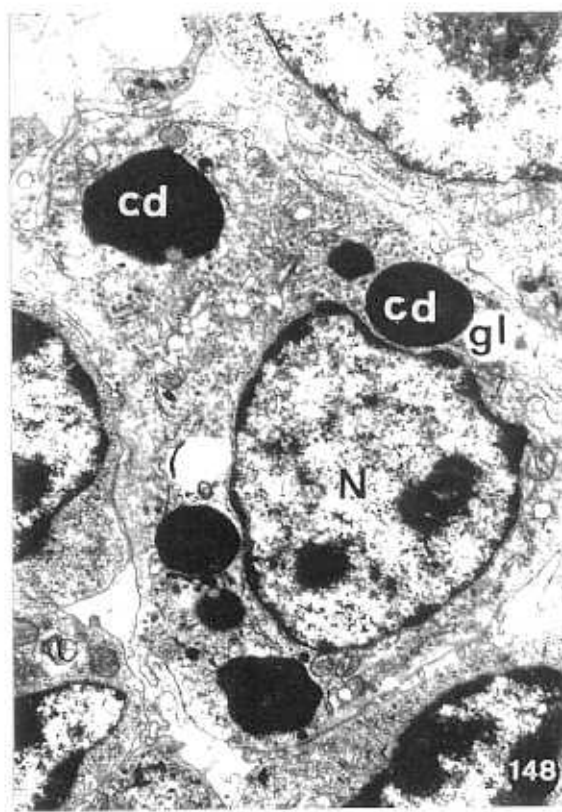
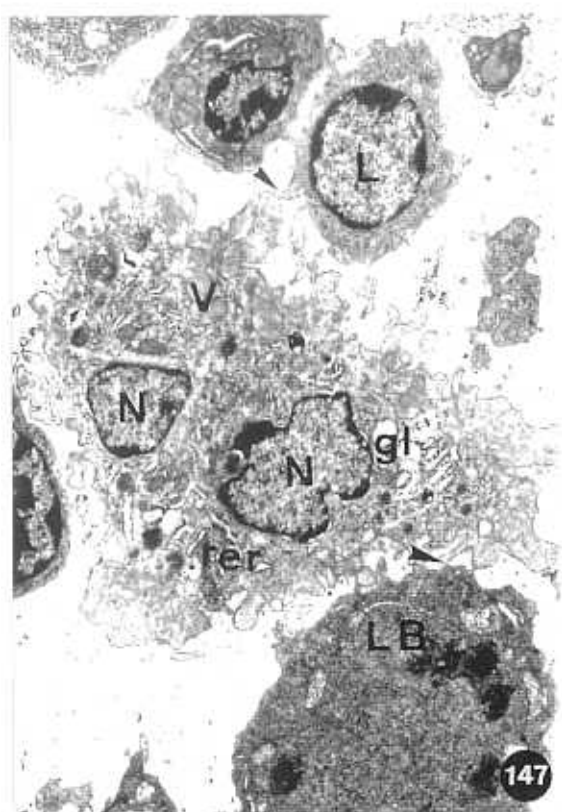
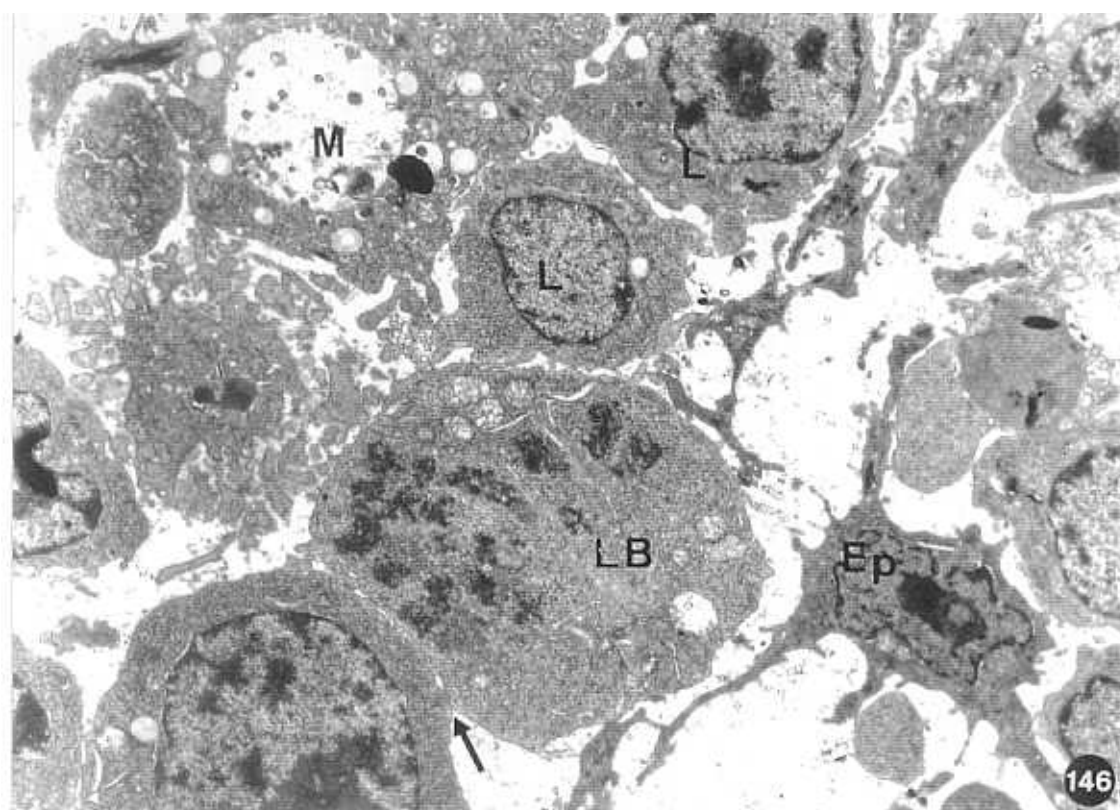


Fig.149. Macrófago medular de un folículo de la bolsa de Fabricio. Contiene material denso (cd) y algunas células picnóticas (Pi) fagocitadas. 8.200x

Fig.150. Macrófago de la medula de un folículo. Presenta una gran vacuola que contiene restos celulares (rc). gl, gotas lipídicas. Ep, célula epitelial. 8.200x

Fig.151. Panorámica de la corteza (C) y borde córtico medular (CM) de la bolsa de Fabricio. Med, médula. L, linfocitos. Vs, vasos sanguíneos; M, macrófago. 2650x

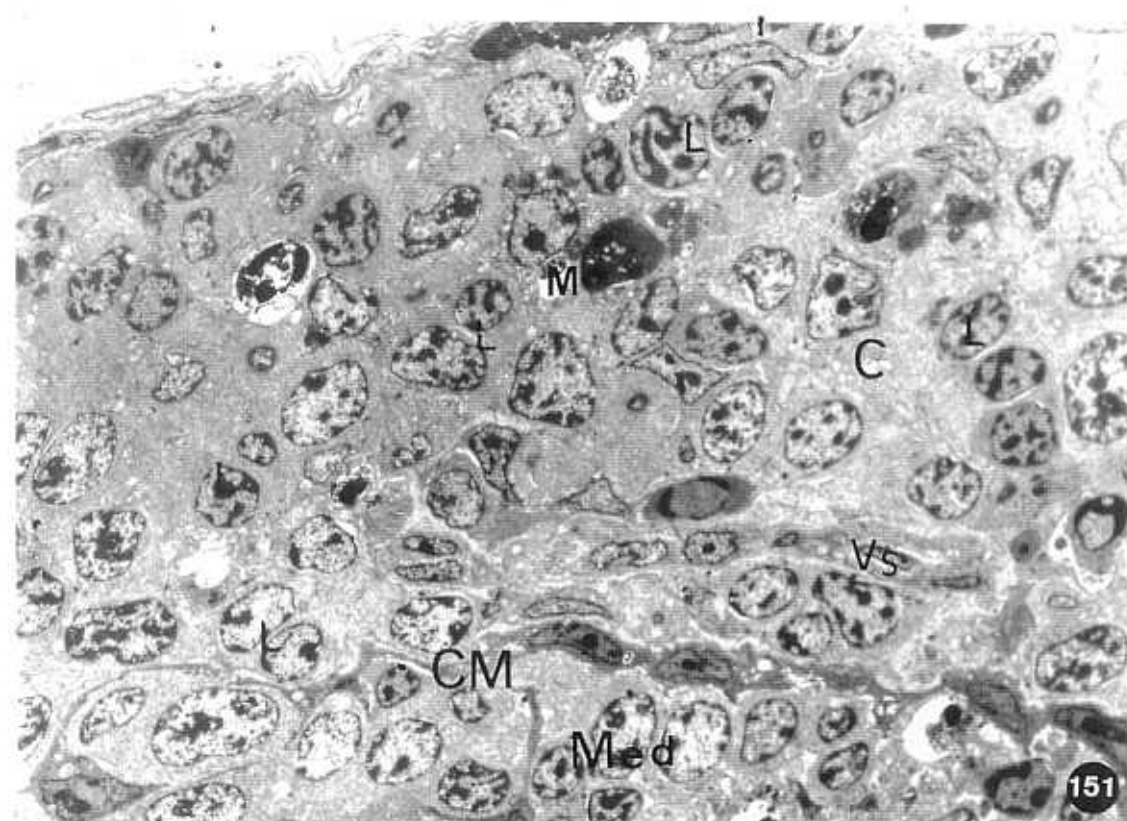
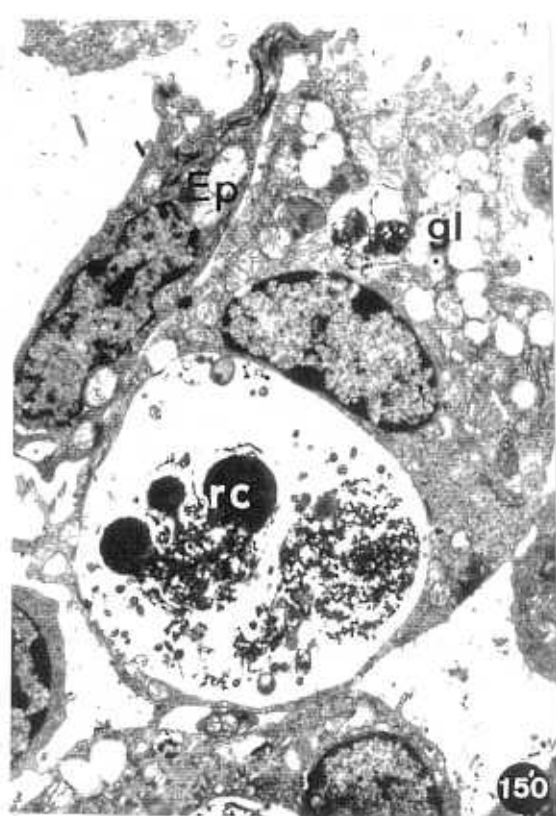
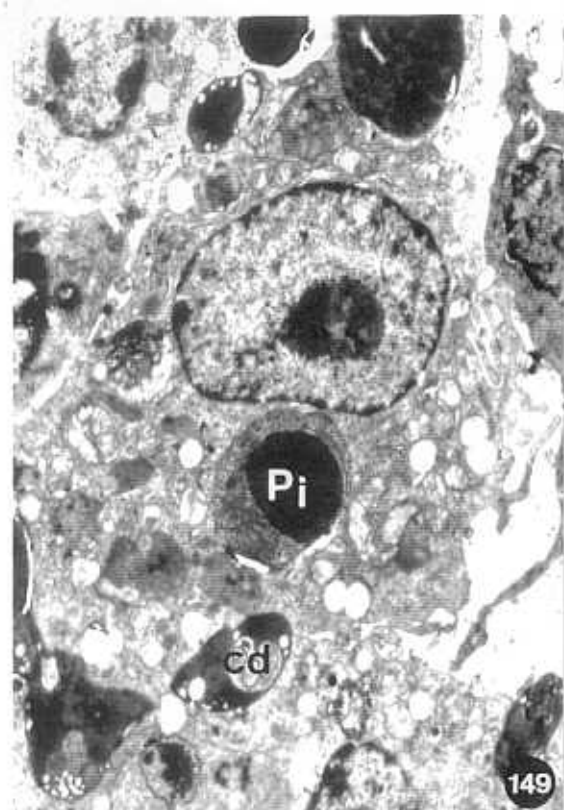


Fig.152. Célula epitelial del borde córtico medular de la bolsa de Fabricio. El contorno celular presenta finas prolongaciones a modo de microvilli (→); N, núcleo. tf, tonofilamentos; mb, membrana basal; L, célula linfoide. 14.500x

Fig.153. Célula epitelial del borde córtico medular anterior. Presenta fenestraciones (fe) bordeadas por finas prolongaciones a modo de microvilli (→). Las células linfoides (L) penetran en las fenestraciones. M, macrófago. 8.200x

Fig.154. Grupo de linfocitos (L) cercanos al borde córtico medular de la bolsa de Fabricio de la bolsa de Fabricio. Presentan contactos celulares (→). Ep, célula epitelial. 8.200x

Fig.155. Grupo de linfocitos (L) y linfoblastos (LB) corticales cerca del borde córtico medular. Presentan contactos celulares (→). Ep, célula epitelial. LB, linfoblasto en mitosis. 7.200x

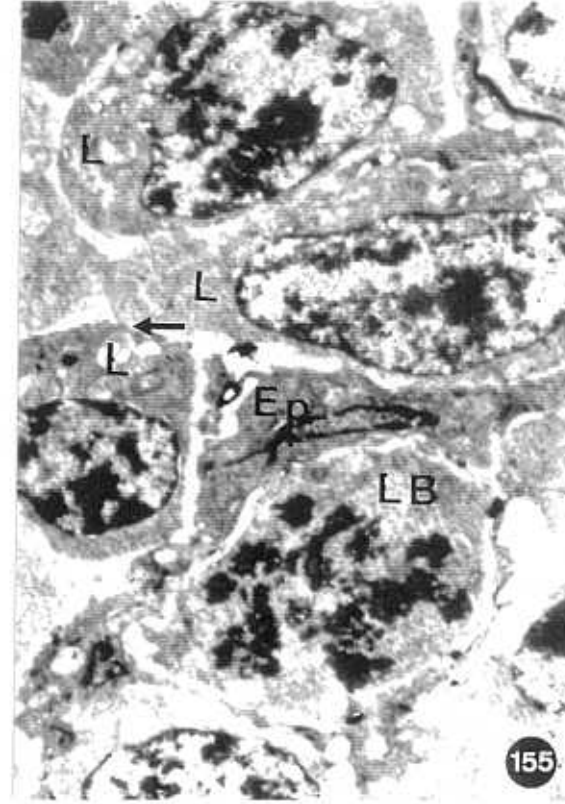
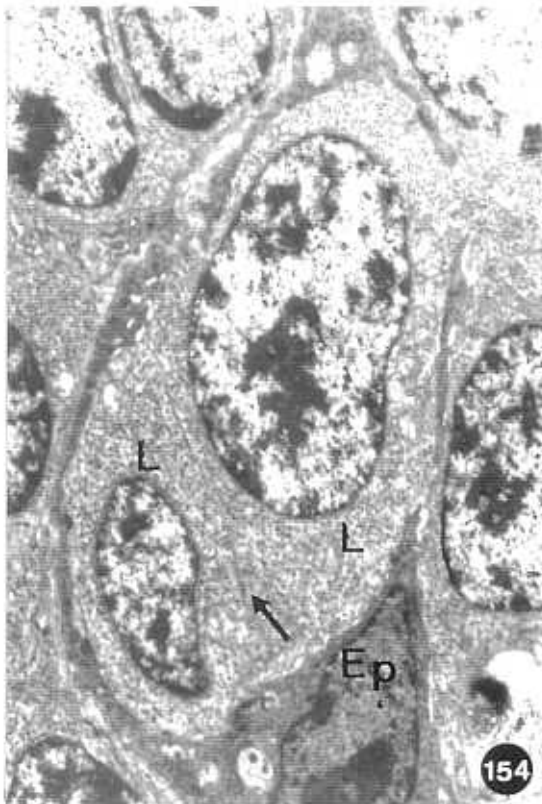
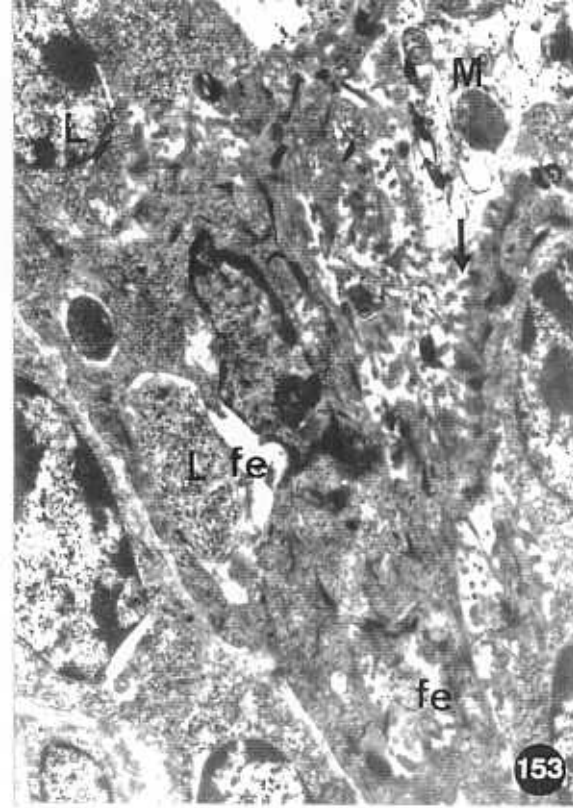
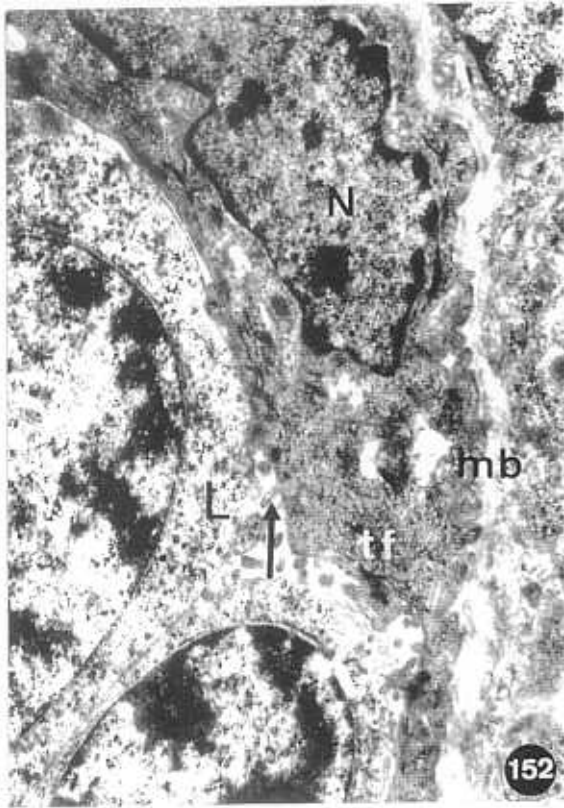


Fig.156. Célula linfoide (L) migrando a través de las fenestraciones del borde córtico medular. Ep, célula epitelial. 7.200x

Fig.157. Panorámica de la corteza folicular de la bolsa de Fabricio de Sturnus unicolor. L, linfocitos; Vs, vasos sanguíneos; M, macrófago. 2.400x

Fig.158. Célula reticular (CR) de la corteza folicular de la bolsa de Fabricio. Muestra núcleo (N) irregular con fino anillo de cromatina periférica. Las células linfoides (L) se distribuyen entre prolongaciones (p) de estas células. 7.800x

Fig.159. Linfocitos medianos (Lm) corticales mostrando contactos celulares (→). 12.000x

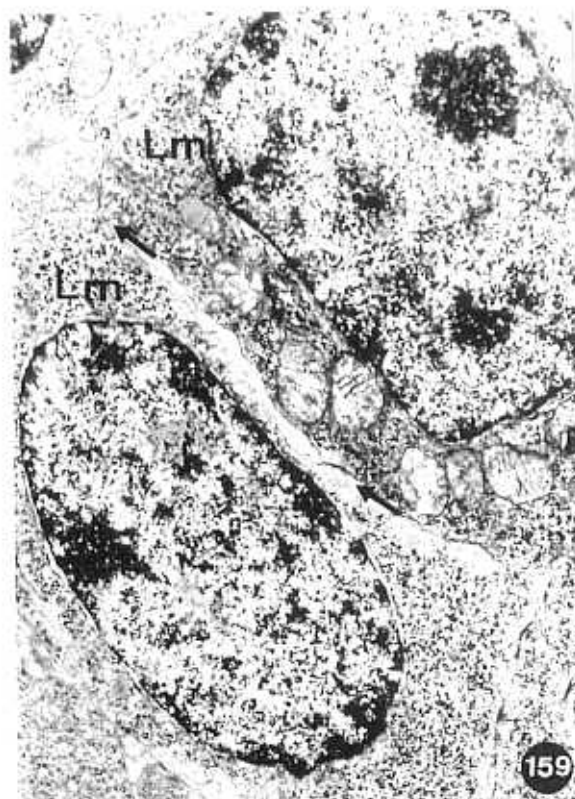
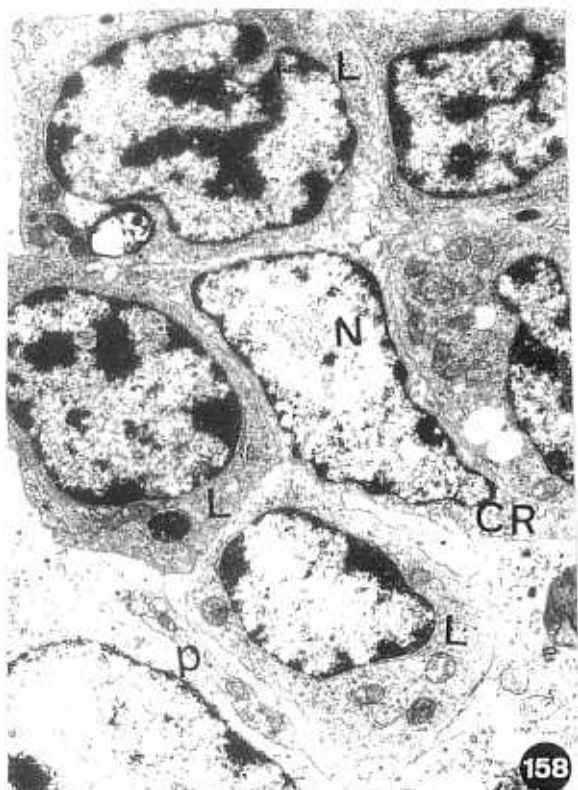
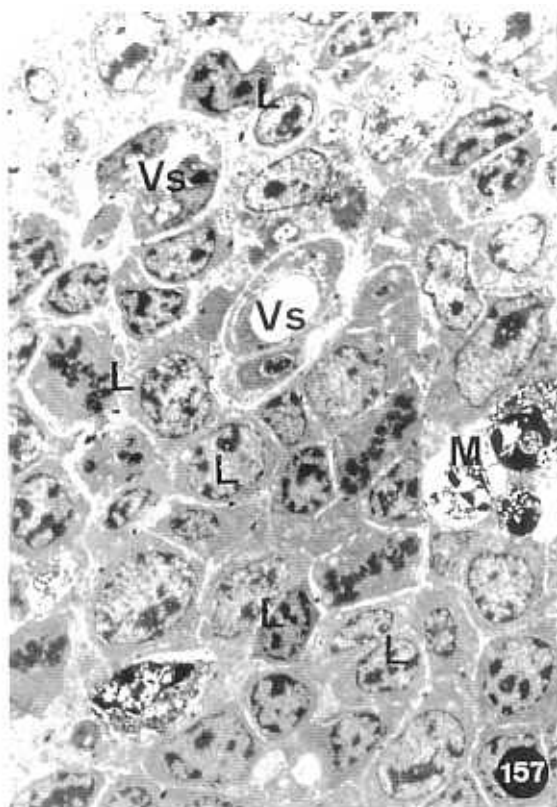
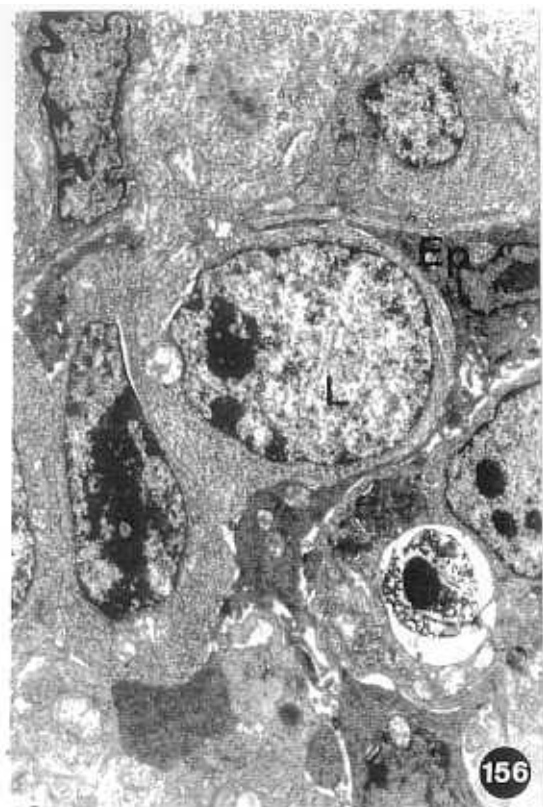


Fig.160. Macrófago cortical. Muestra numerosos cuerpos densos (cd) fagocitados y células picnóticas (Pi). Presenta contactos celulares con los linfocitos (L) que le rodean. 8.200x

Fig.161. Macrófago del borde cortical de un folículo con numerosos cuerpos densos (cd) fagocitados. 9.600x

Fig.162. Capilar cortical. La cara luminal de las células endoteliales (En) presentan vacuolas de pinocitosis (V) y algunas finas prolongaciones (p). mb, membrana basal; L, linfocito en migración. 8.200x

Fig.163. Tejido conjuntivo que envuelve al folículo. FC, fibrocitos; f, fibras; L, linfocito; G, granulocito. 8.200x

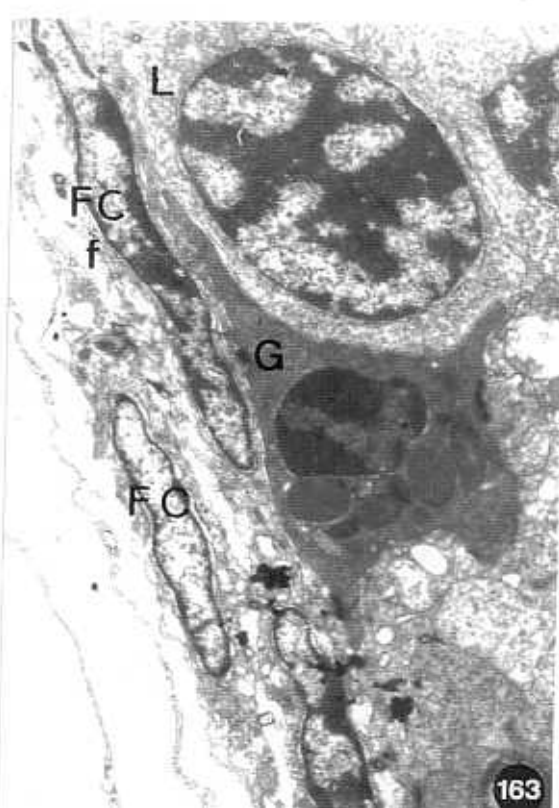
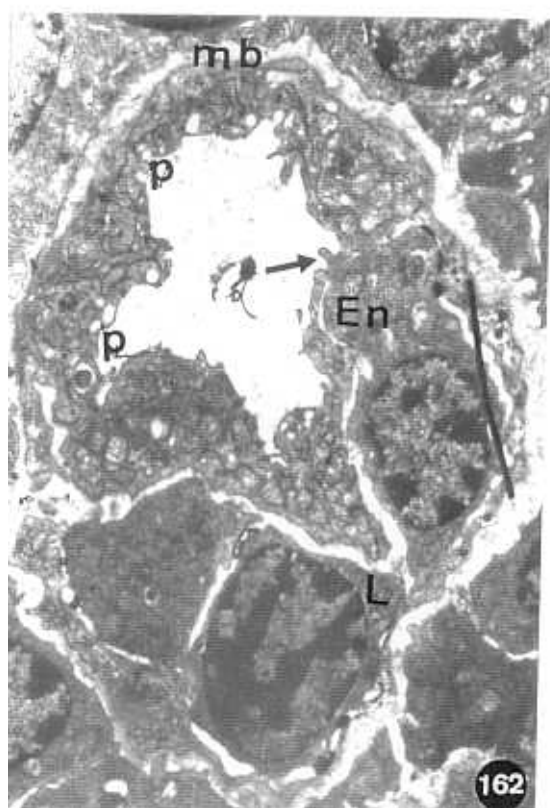
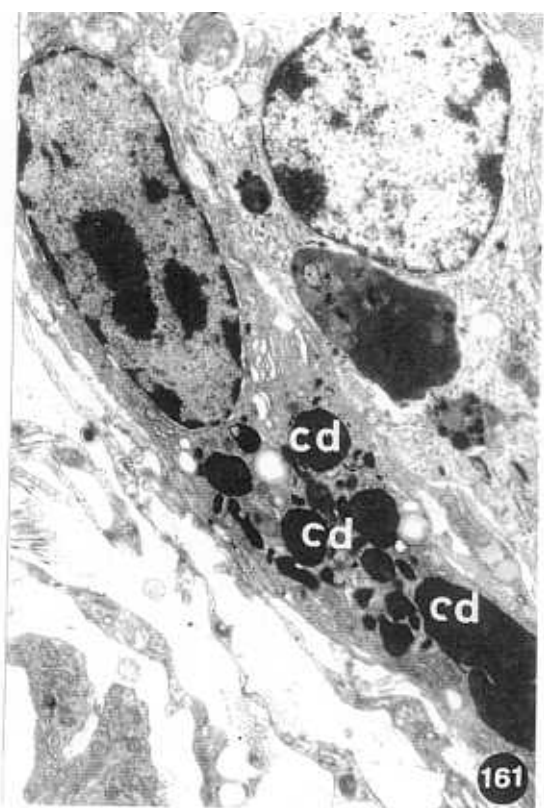
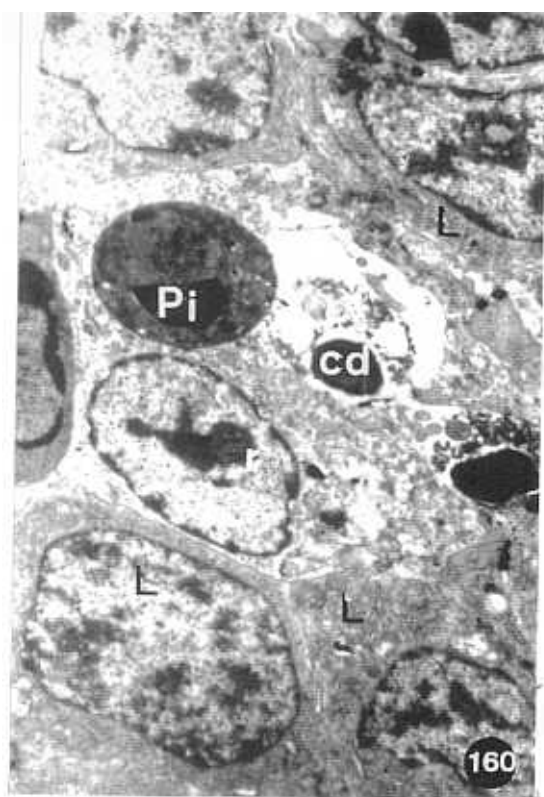


Fig.164. Tejido conjuntivo interfolicular. FC, fibrocitos; f, fibras; mb, membrana basal; Vs, vasos sanguineos. 3.400x

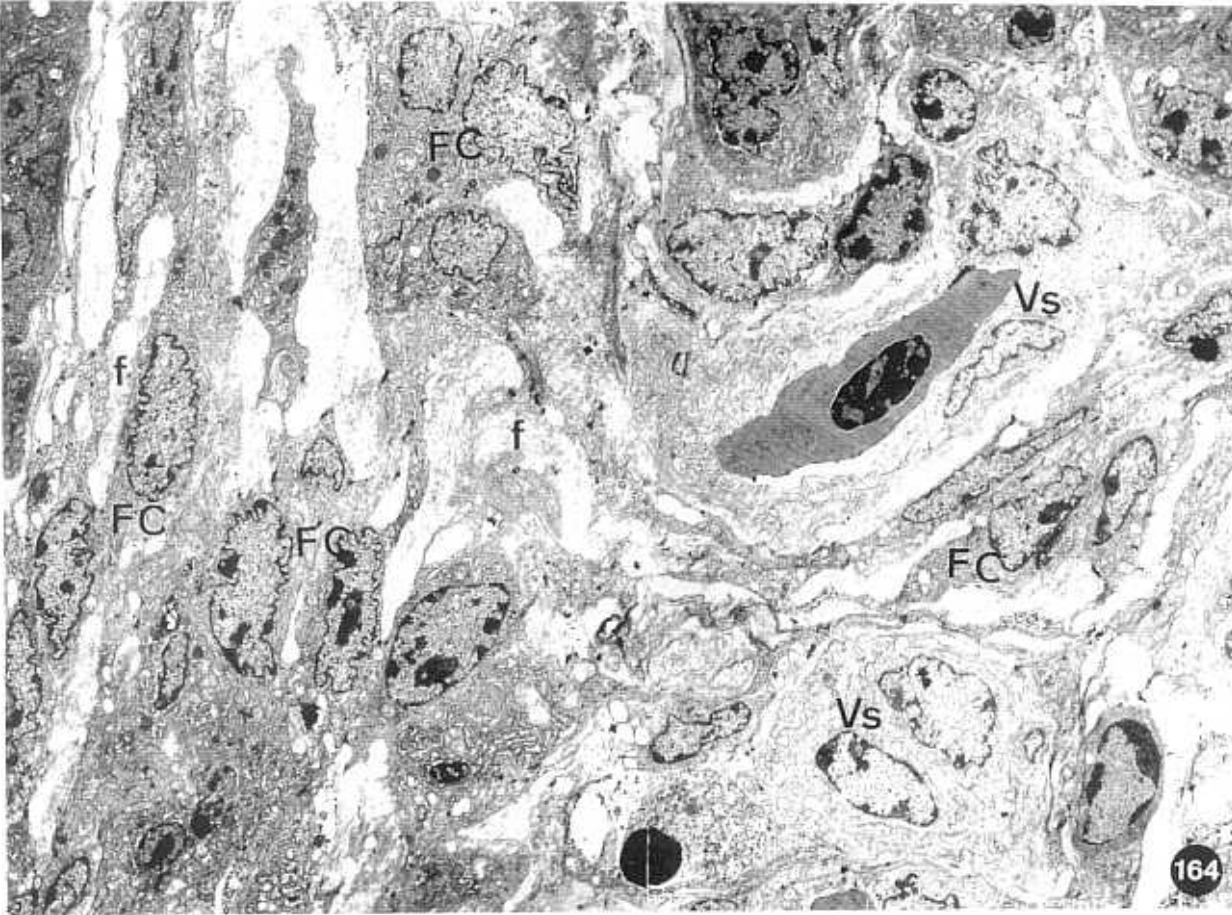
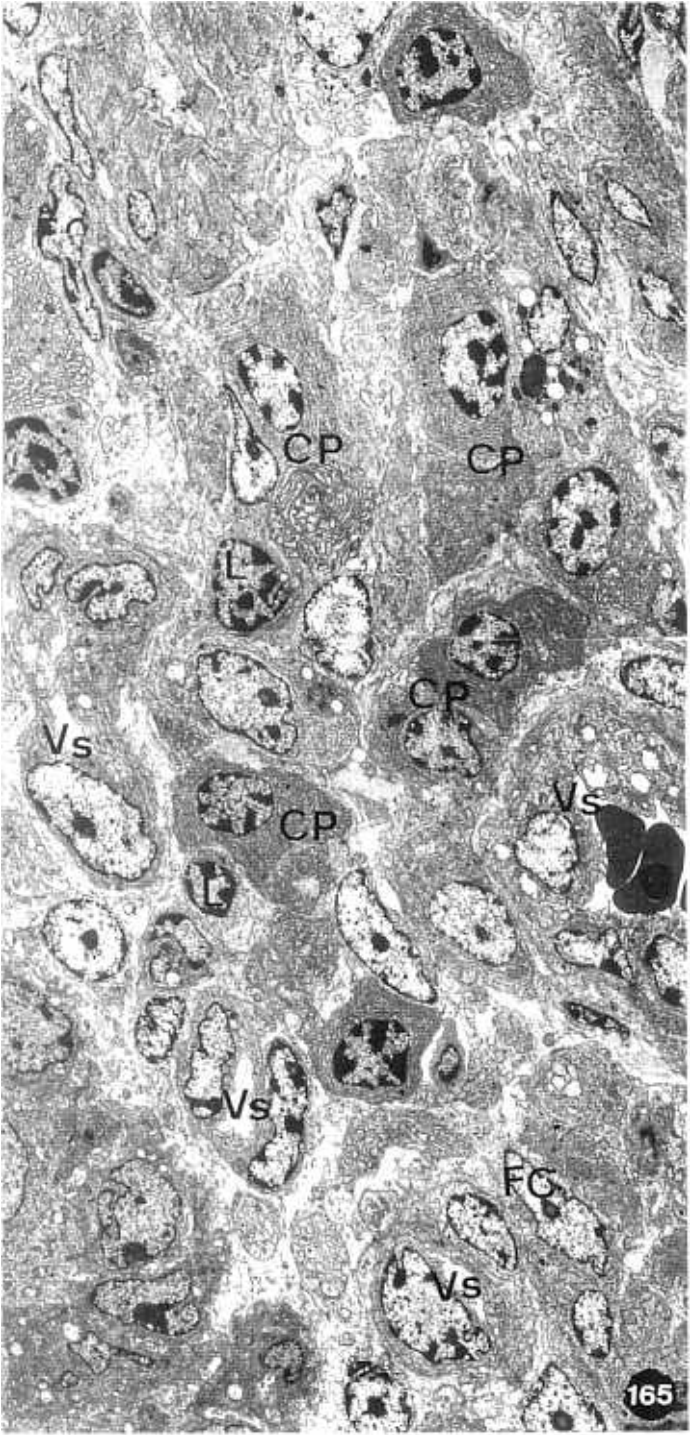


Fig.165. Tejido conjuntivo interfolicular con numerosas células plasmáticas (CP). FC, fibrocitos. Vs, vasos sanguíneos. L, linfocitos. 3.400x



- Fig.166. Tejido conjuntivo interfolicular. Notese la presencia de alguna célula interdigitante (CID) cerca de vasos sanguíneos (Vs) y algunas fibras nerviosas amielínicas (ne). 5.800x
- Fig.167. Célula de aspecto monocítico (MO) cerca de un capilar linfático (Cl) en el tejido interfolicular. En, célula endotelial. 7.200x
- Fig.168. Corte longitudinal de la bolsa de Fabricio con tinción argéntica. F, folículos. CC, cana central; TLD, tejido linfoide difuso. 70x
- Fig.169. Micrografía óptica del tejido linfoide difuso interfolicular (TLD) con tinción argéntica. Notese que la distribución de fibras es más irregular que en los folículos. 440x

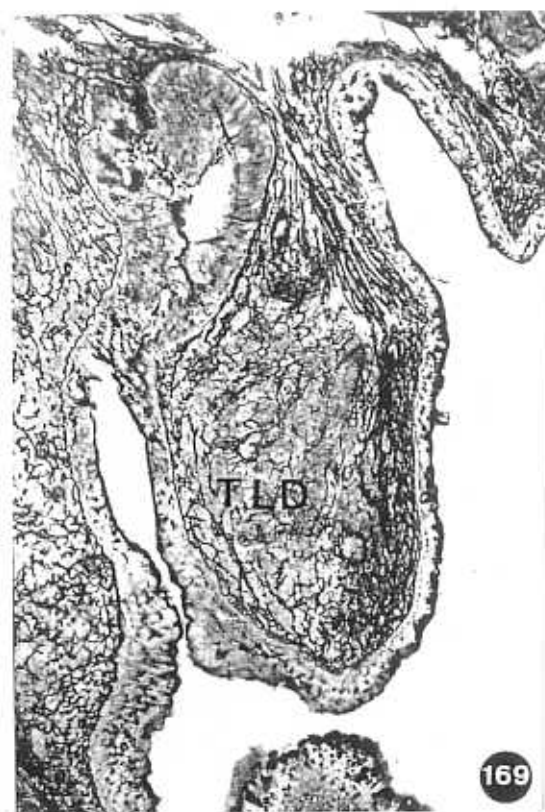
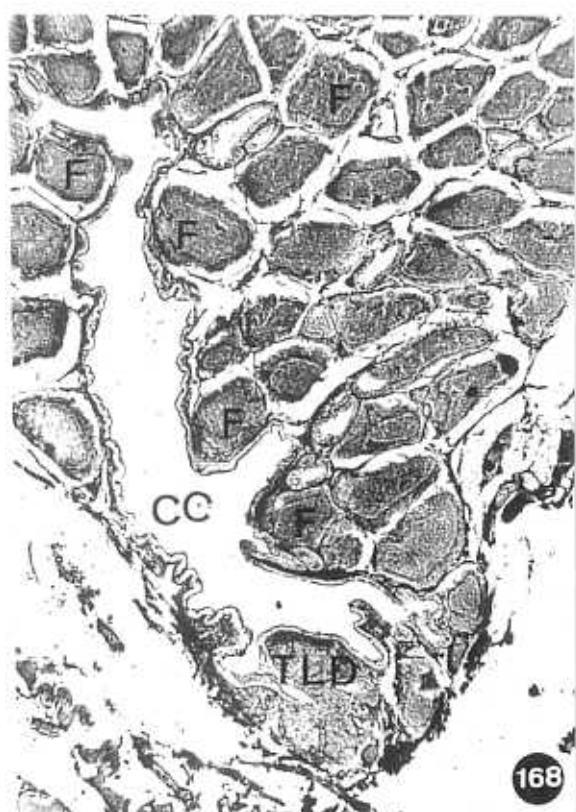
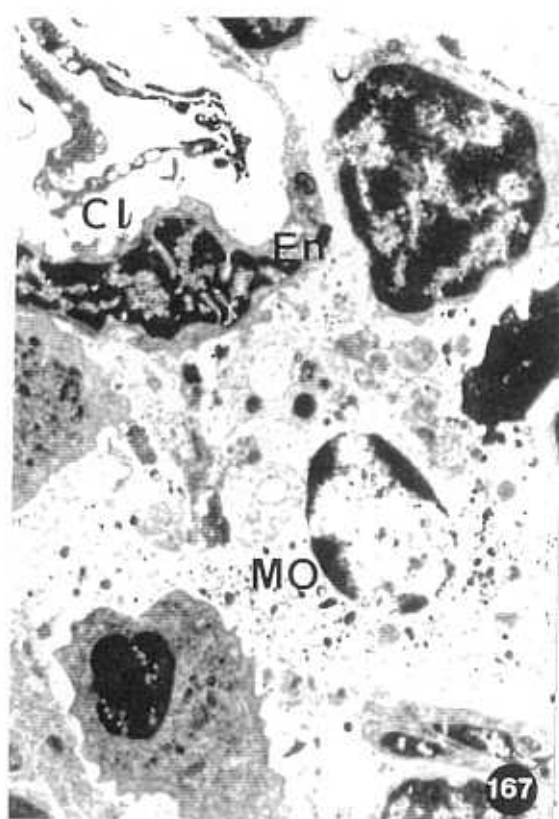
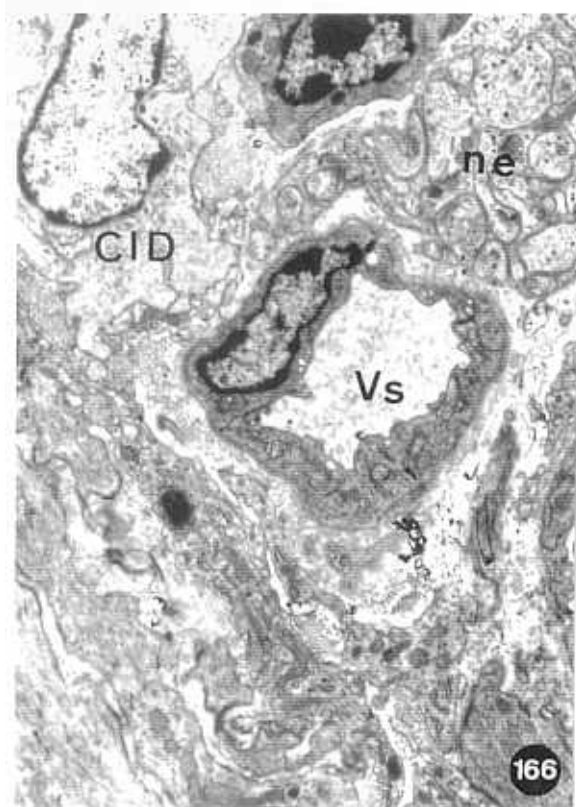


Fig.170. Panorámica de tejido linfoide difuso en la bolsa de Fabricio. CR, célula reticular. L, linfocitos; CP, células plasmáticas. Es de destacar la presencia de células interdigitantes (CID). 2.400x

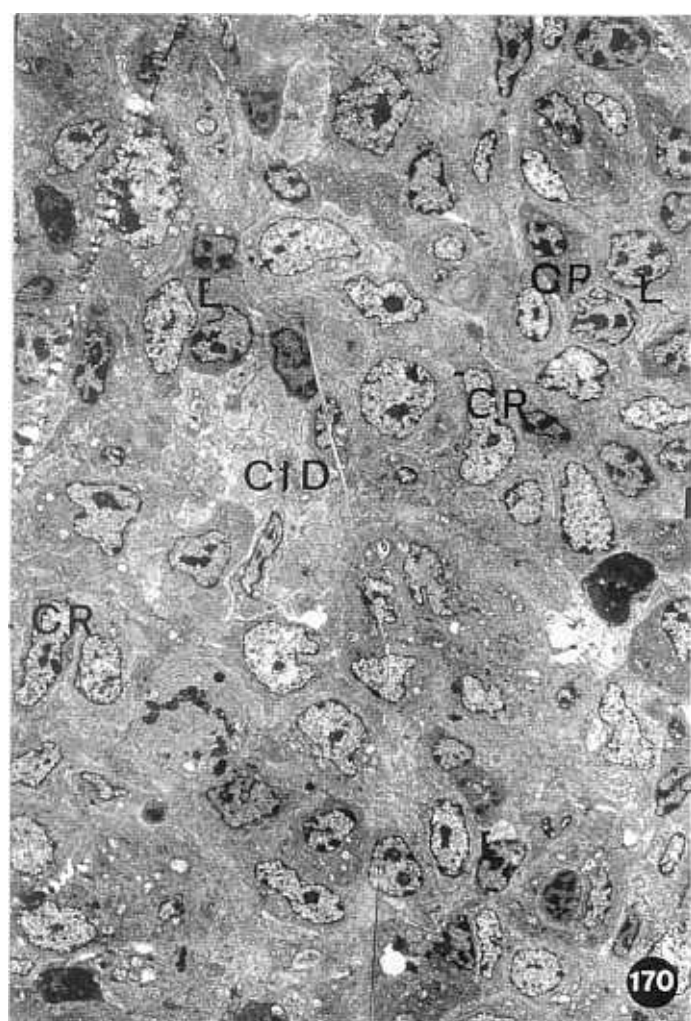


Fig.171. Panorámica del tejido linfoide difuso.
L, linfocitos. M, macrofagos; FC,
fibrocitos; CP, células plasmáticas;
CID, células interdigitantes. 3.800x

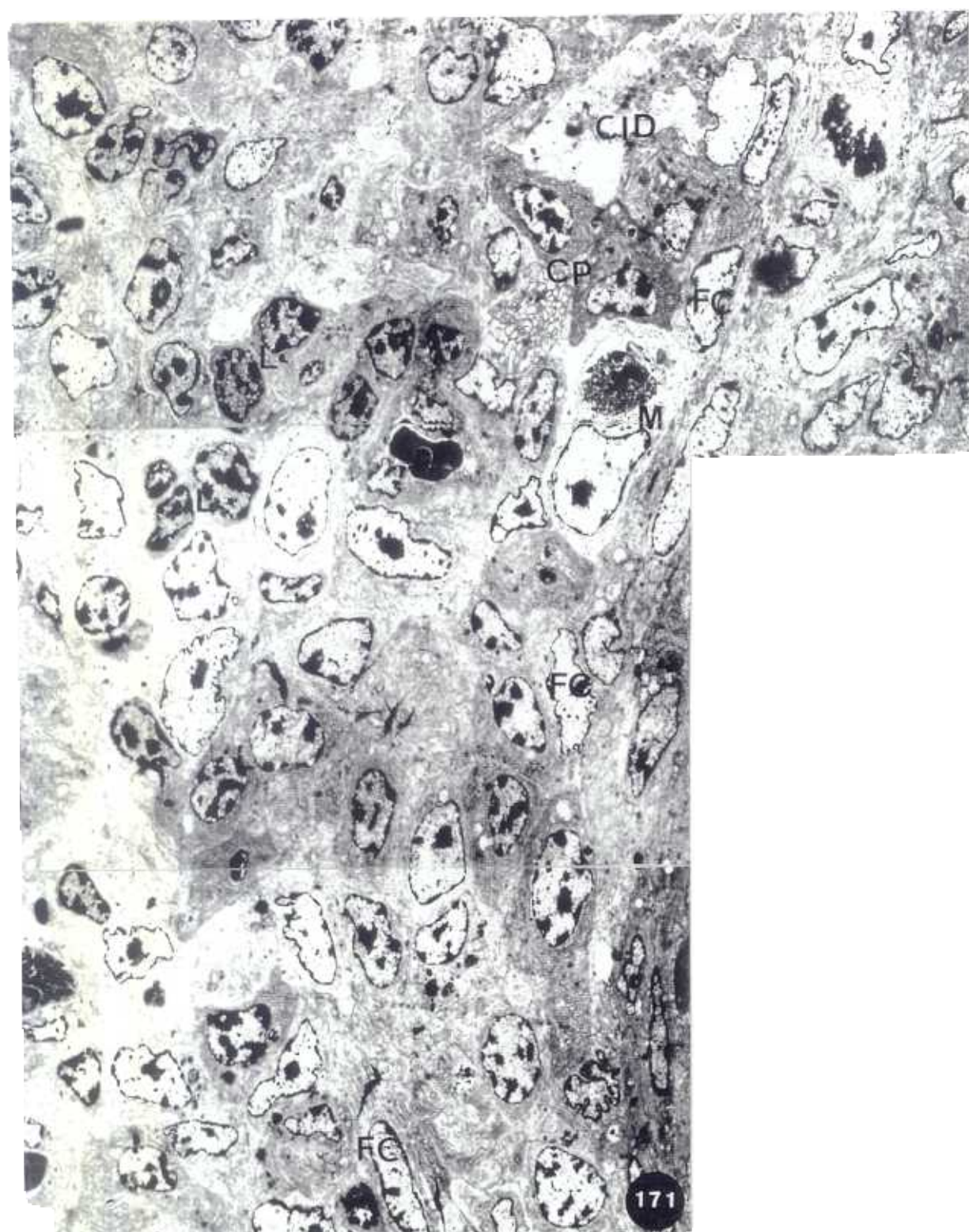


Fig.172. Célula interdigitante (CID) del tejido linfoide difuso de la bolsa de Fabricio. Presenta los orgánulos en situación perinuclear, con el borde vacío y el borde celular forma interdigitaciones (→).L, linfocitos. 5.800x

Fig.173. Célula interdigitante (CID) del tejido linfoide difuso situada cerca de un vaso sanguíneo (Vs). 4.300x

Fig.174. Vénula de endotelio alto en el tejido linfoide difuso de la bolsa de Fabricio. Los bordes de las células endoteliales (En) presentan irregularidades que interdigitan (→). N, núcleo. 5.800x

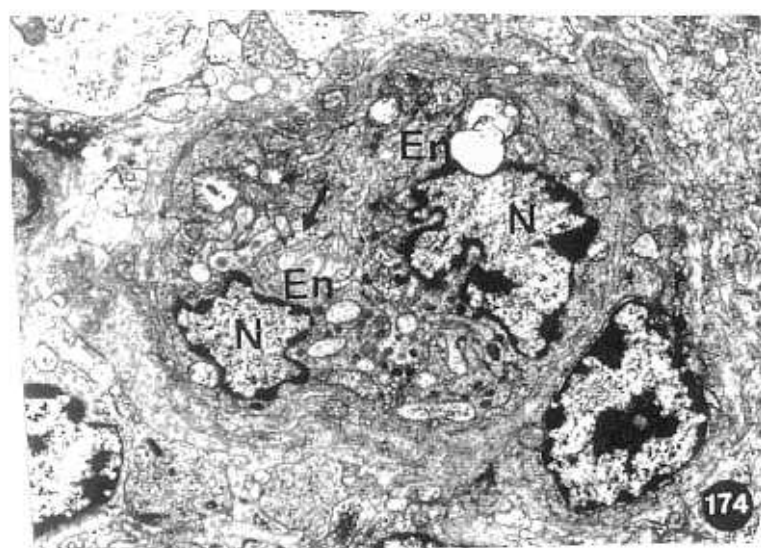
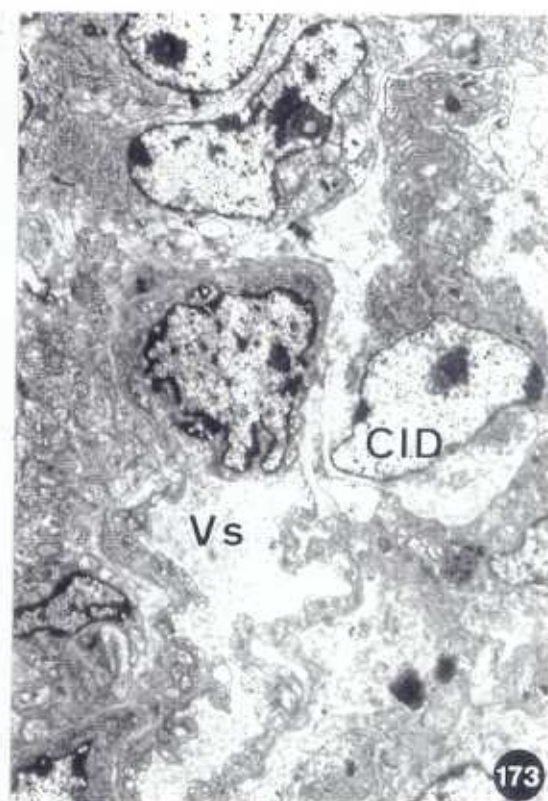


Fig.175. Micrografía óptica del borde del bazo de Sturnus unicolor. Cap, cápsula; S, seno subcapsular. 440x

Fig.176. Micrografía óptica de un corte de bazo de Sturnus unicolor con tinción argéntica mostrando la distribución de fibras en la cápsula (Cap) y la zona externa del estroma del órgano. Las fibras de la capa más externa de la cápsula (e) son más gruesas que las de la capa interna (i). Algunas de éstas se continúan con las del estroma. Vs, vasos sanguíneos. 440x

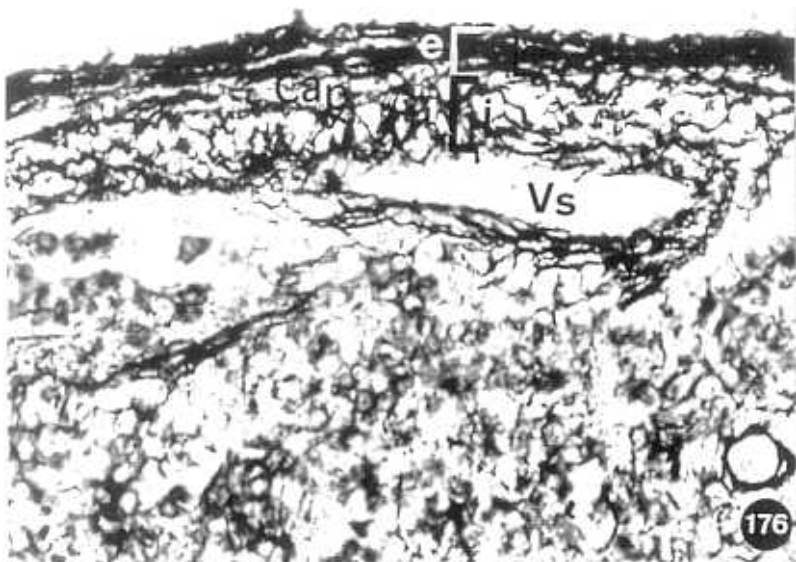
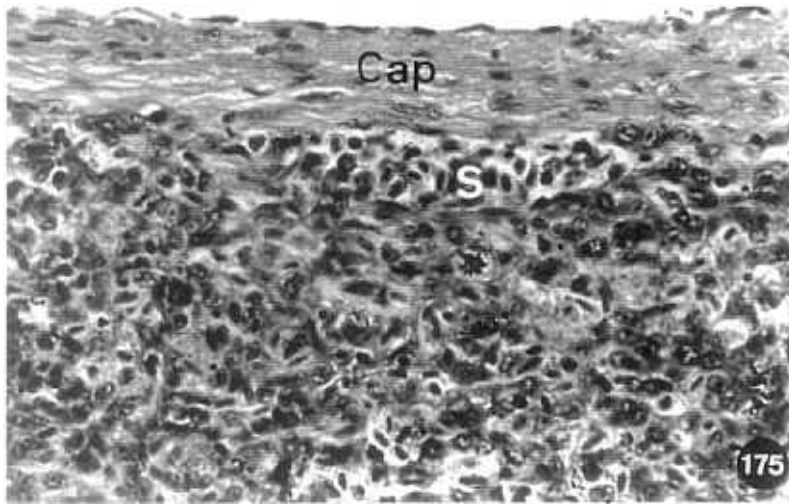


Fig.177. Panorámica de la cápsula (Cap) y borde del bazo de Sturnus unicolor. FC, fibrocitos: f, fibras; L, linfocitos; CP, célula plasmática; Me, mesotelio. 4.000x

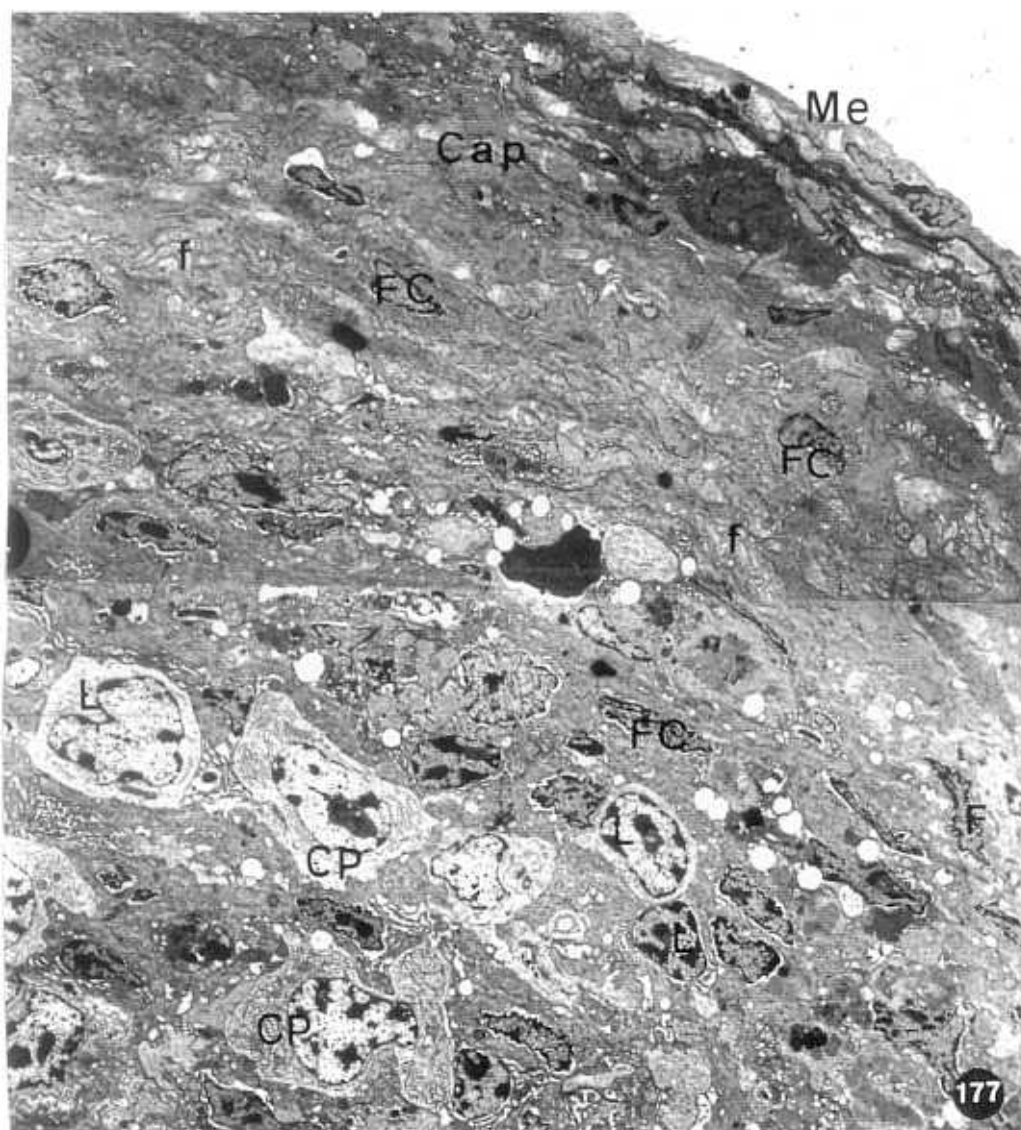


Fig.178. Rama de la arteria esplénica (A) penetrando en el estroma del bazo. 30x

Fig.179. Micrografía óptica de una ramificación de la arteria eplénica (A) penetrando en el bazo, con tinción argéntica. Bordeando a la ramificación penetran fibras (→). 70x

Fig.180. Arteria muscular (A) y vena (V) en el interior del bazo de Sturnus unicolor. En, endotelio; ne, fibras nerviosas. 2.000x

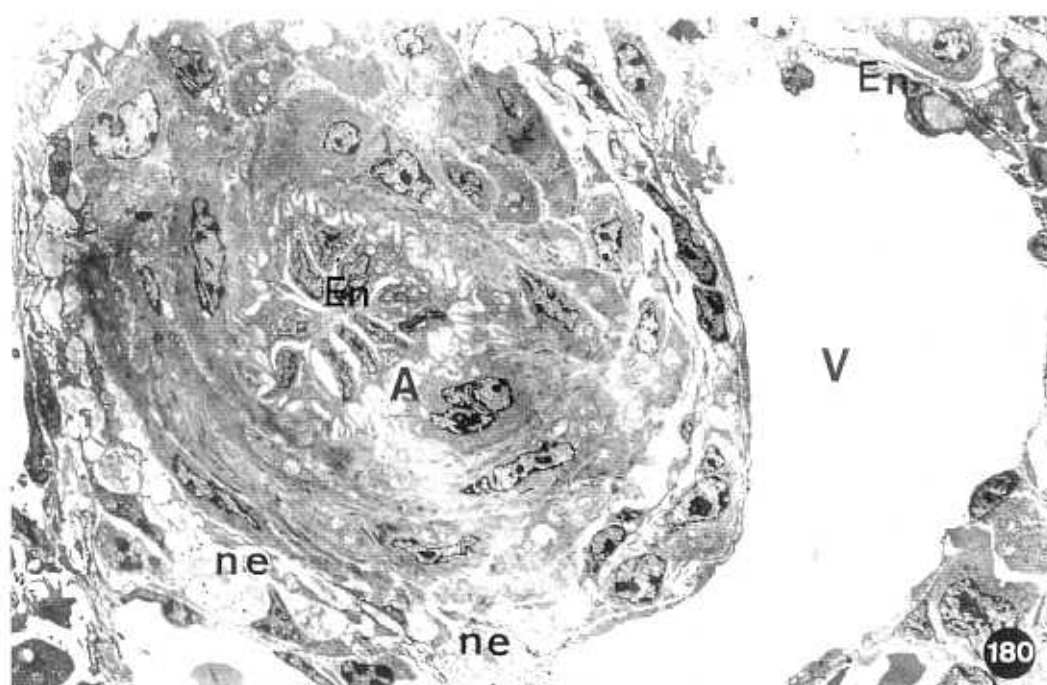
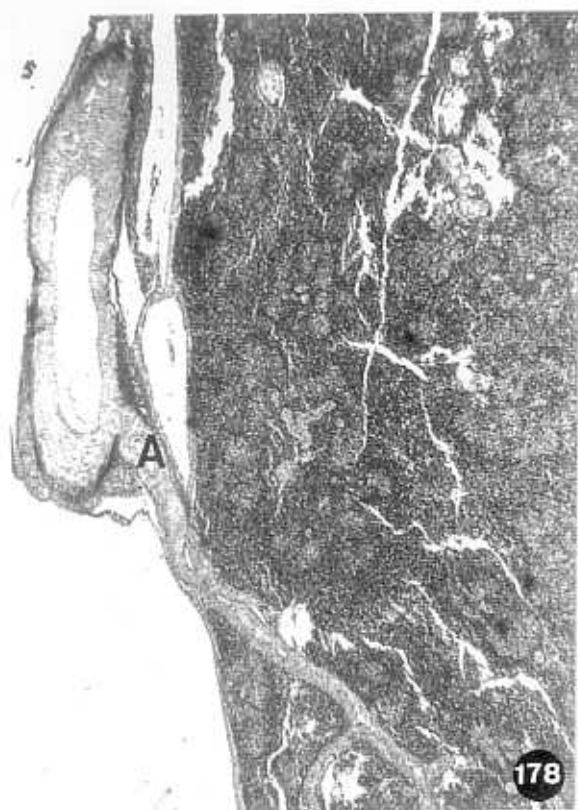


Fig.181. Arteria muscular (A) del bazo de Sturnus unicolor. En, endotelio; L, linfocitos; CP, célula plasmática. 2.100x

Fig.182. Arteriola (A) del bazo de Sturnus unicolor. Presenta algunas células musculares lisas (ML) alrededor del endotelio (En) que recuerdan a pericitos. mb, lámina basal. 4.800x

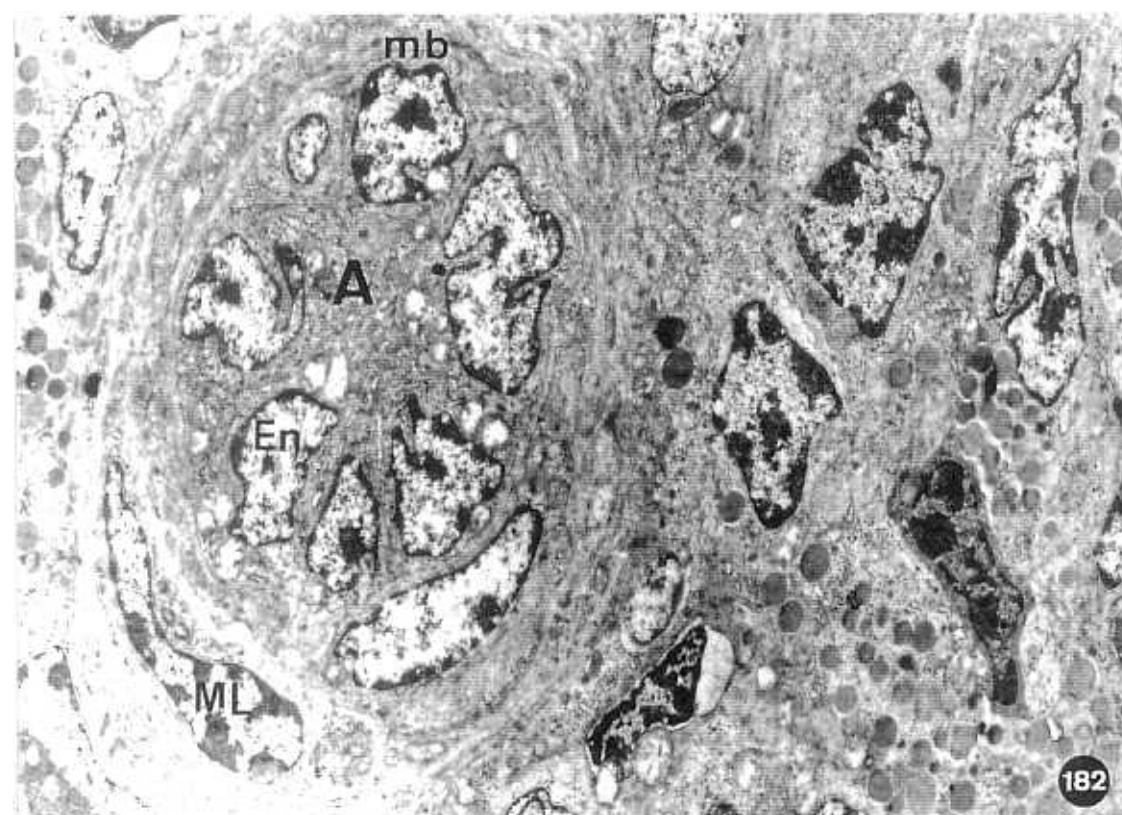
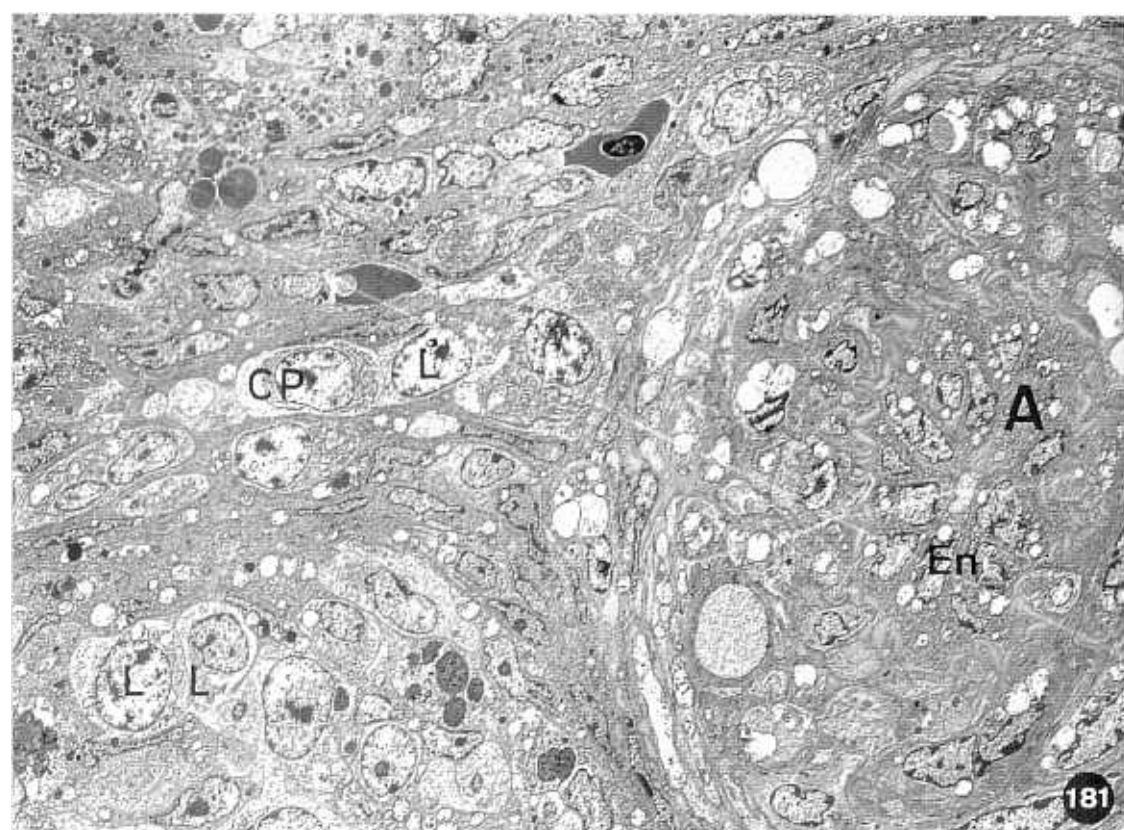


Fig.183. Detalle de la figura anterior. En, endotelio. ML, célula muscular lisa. mb, lámina basal. 12.000x

Fig.184. Micrografía óptica de una arteriola (A) del bazo que se ramifica en capilares penicilados (Cp). Tinción argéntica. 440x

Fig.185. Micrografía óptica los capilares penicilados presentan tres zonas: una proximal (Cpp), una media (Cpm) donde se ramifican y una distal (Cpd). Tinción argéntica. 440x

Fig.186. Sección media de un capilar penicilado del bazo. El endotelio (En) está rodeado de una gruesa vaina (va) de sustancia amorfa y fibras (→). ER, eritrocito; M, macrófago; CR, célula reticular. 3.400x

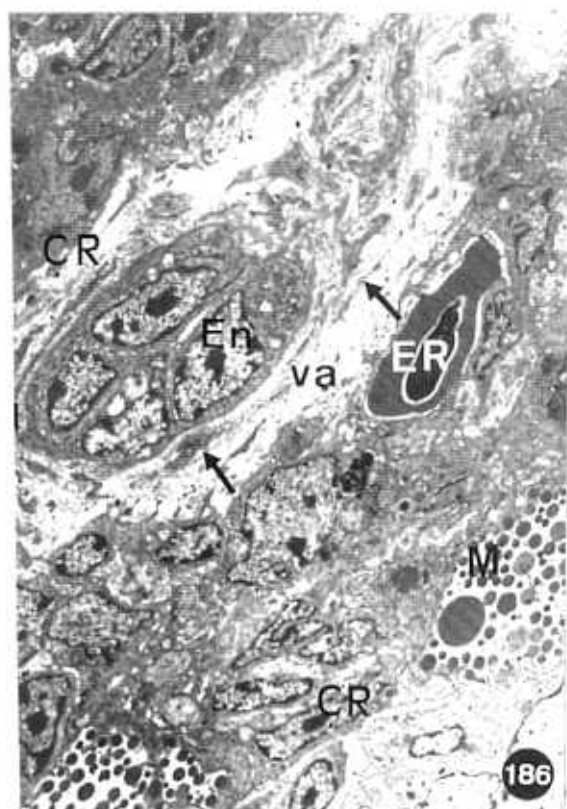
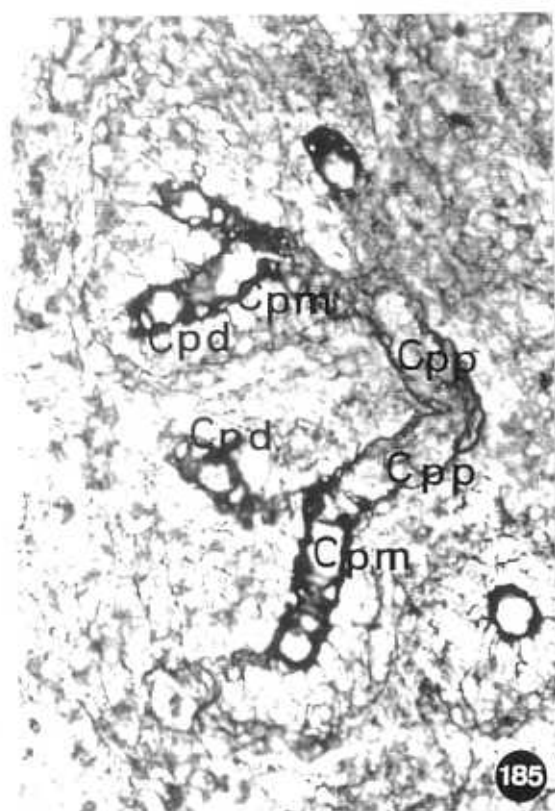
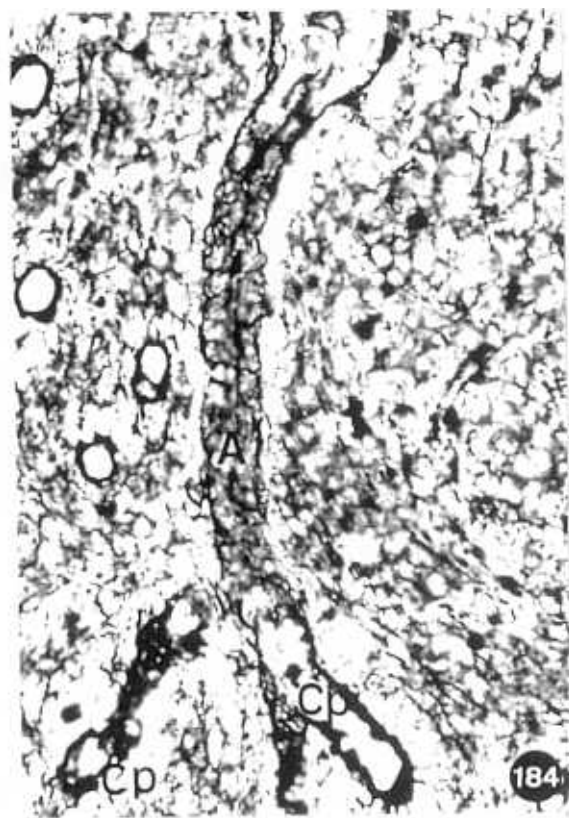
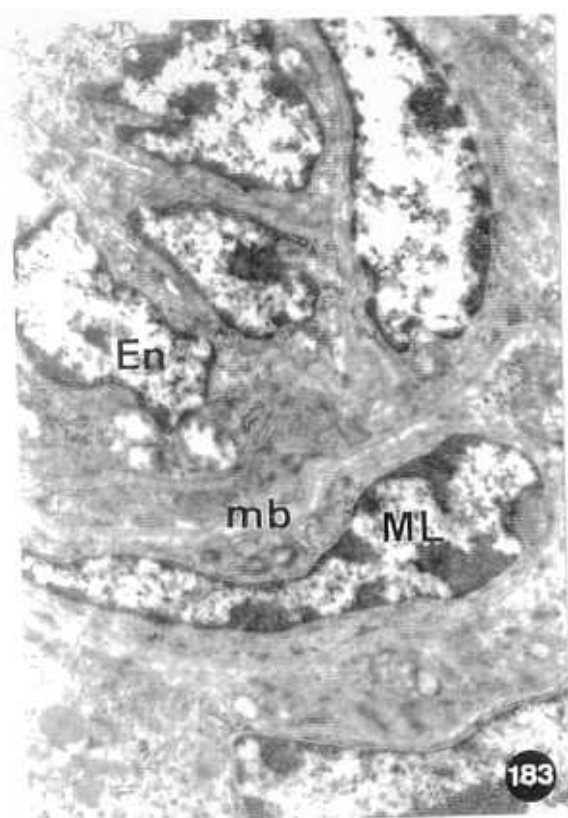


Fig.187. Detalle de la vaina (va) de un capilar penicilado del bazo formada por sustancia amorfa y fibras (→). En, célula endotelial. 10.200x

Fig.188. Porción media de un capilar penicilado (Cp) en la que se pueden apreciar las numerosas fenestraciones (→) presentes en su superficie. Algunas fibras tienen disposición radial (►) y contactan con una capa fibrosa más externa. Tinción argéntica. 440x

Fig.189. Detalle de la porción media de un capilar penicilado. La vaina (va) esta interrumpida formando una fenestración a través de la cual prolongaciones de las células endoteliales (En) forman una especie de canal y contactan con células del elipsoide (→). CAE, célula asociada al elipsoide. 4.800x

Fig.190. Micrografía óptica del bazo de Sturnus unicolor mostrando una arteriola (A) y capilares penicilados (Cp), uno de ellos ramificado (→). 170x

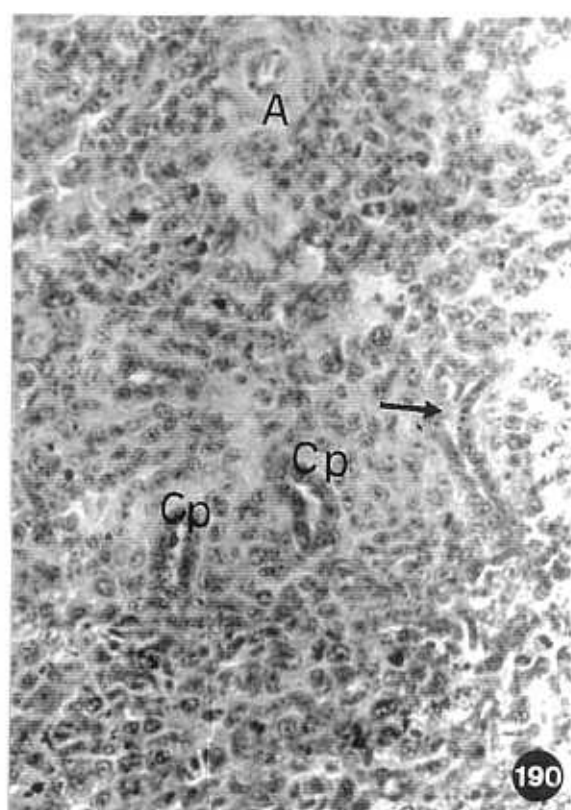
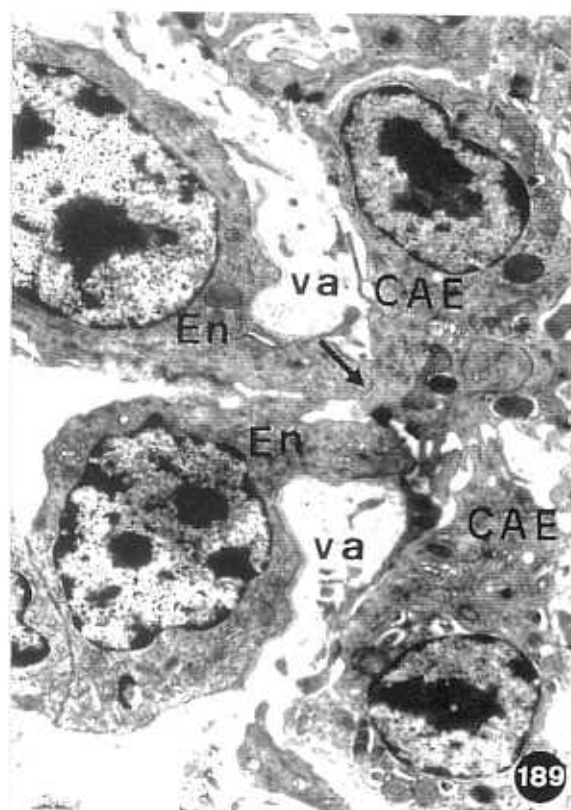
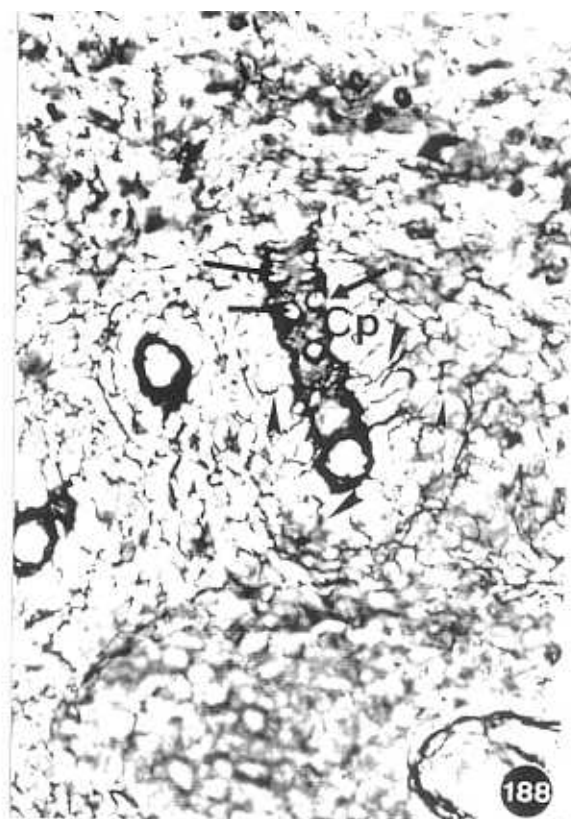
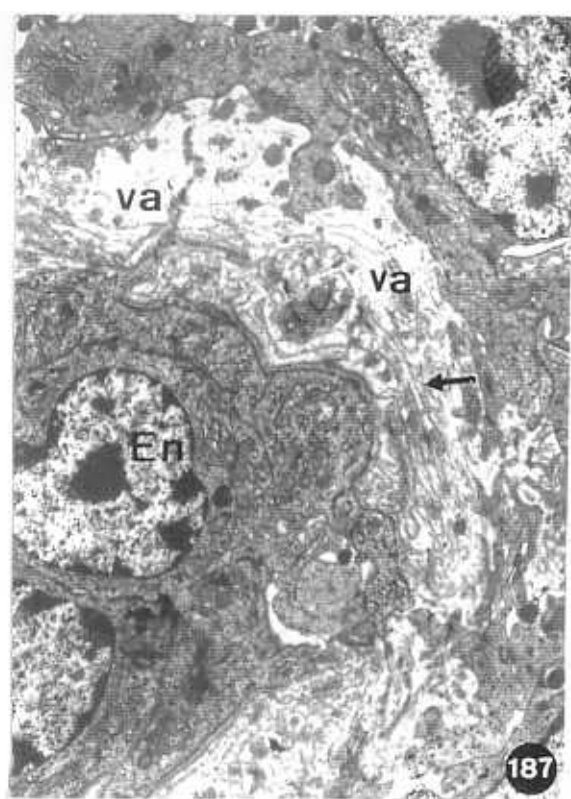


Fig.191. Porción media de un capilar penicilado (Cpm). A su alrededor se disponen células de manera concéntrica que forman el elipsoide (EL). Va, vaina fibrosa. 1.100x

Fig.192. Porción distal de un capilar penicilado (Cpd) y senos de la pulpa roja (S). El endotelio del capilar (Enc) se continúa (→) con el endotelio venoso (Env) del seno (S).2.900x

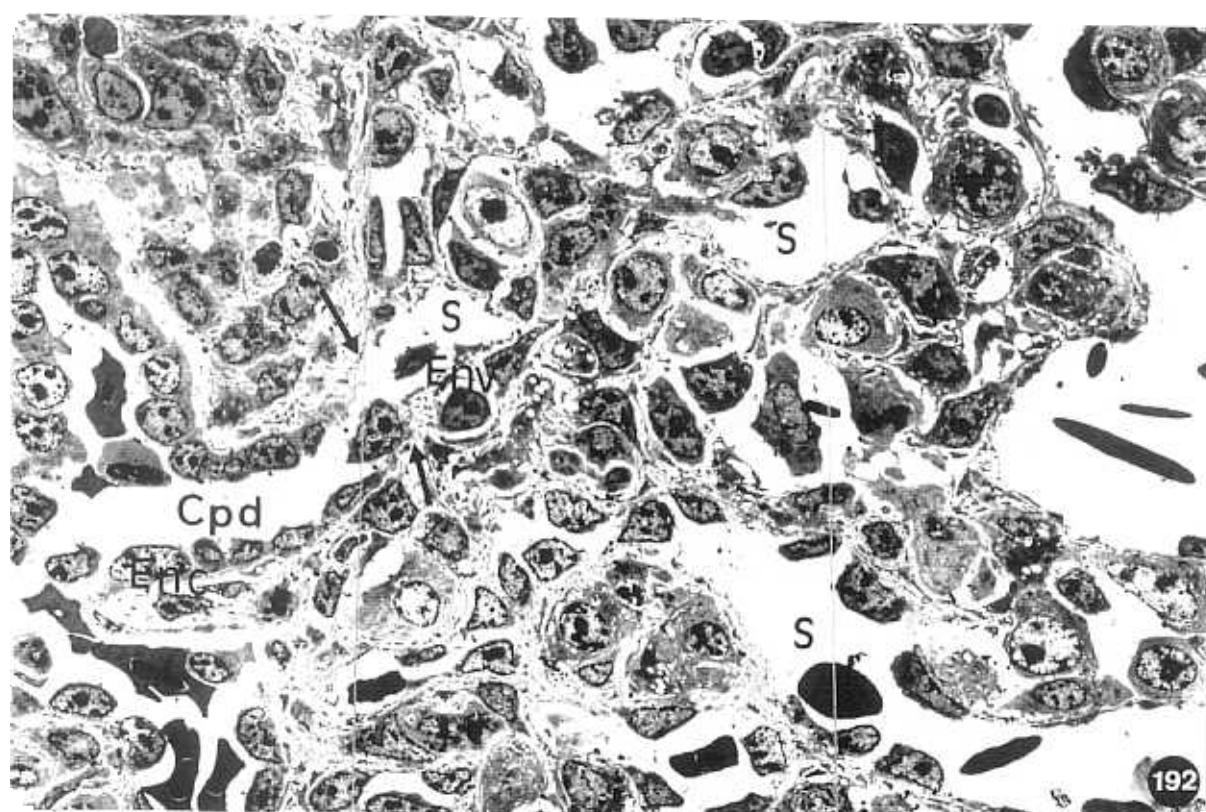
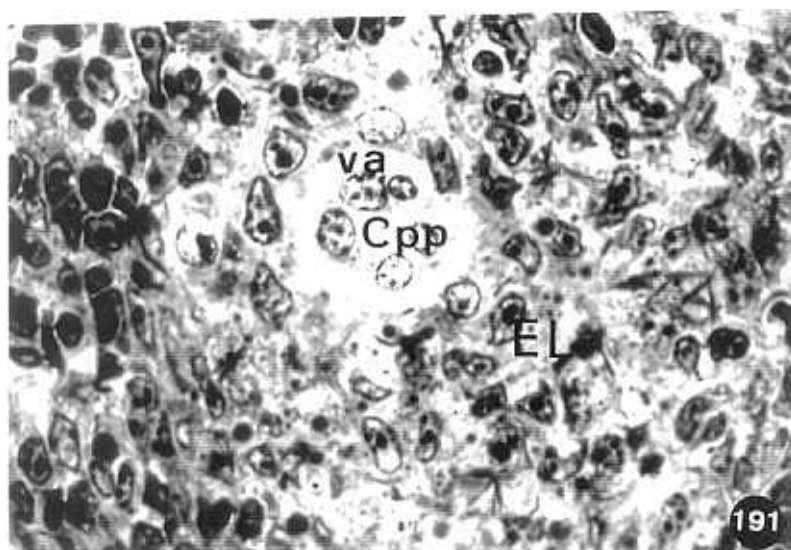


Fig.193. Panorámica de la pulpa roja del bazo (PR) cercana a un elipsoide (EL). Los pequeños senos de la pulpa roja (S) presentan un endotelio (En) constituido por células planas. CR, células reticulares; CP, células plasmáticas; L, linfocitos; M, macrófagos. No existe tejido linfoide perielipsoidal entre el elipsoide y la pulpa roja. 3.400x

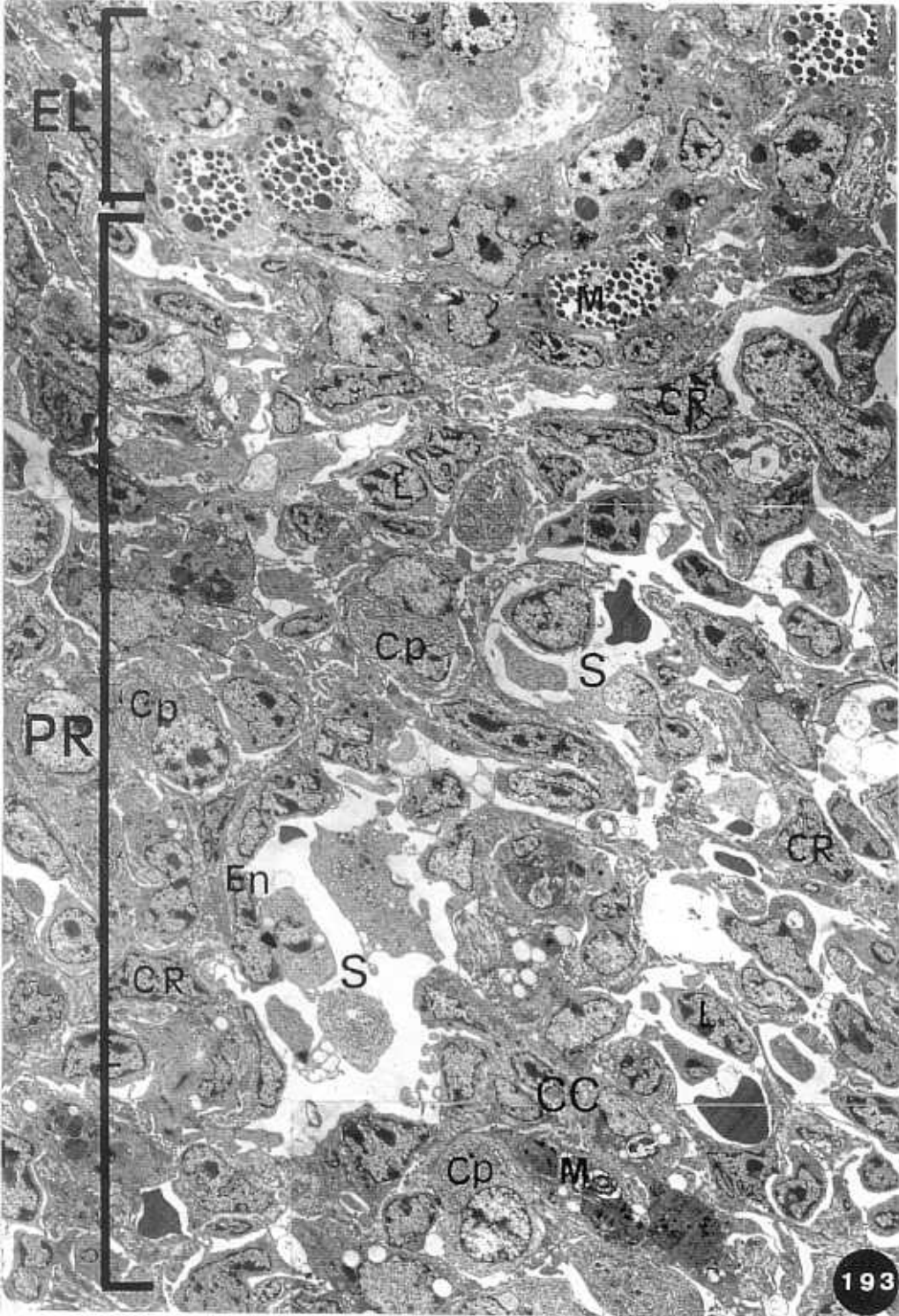


Fig.194. Detalle de un pequeño seno de la pulpa roja. Las células endoteliales (En) tienen finas prolongaciones que contactan mediante interdigitaciones y complejos de unión (►). ER, eritrocito; G, granulocito; L, linfocito; CP, célula plasmática; CR, célula reticular; mb, membrana basal. En el borde luminal existen vesículas de pinocitosis (→). 6.000x

Fig.195. Detalle de células endoteliales (En) de un seno. El borde luminal muestra vesículas de pinocitosis (►). m, mitocondrias; gd, gránulos densos; mb, Membrana basal interrumpida en algunos puntos (→). CR, célula reticular. 7.200x

Fig.196. Célula plasmática (CP) atravesando la membrana basal de la pared de un seno (→) y empujando a una célula endotelial En. 12.000x

Fig.197. Linfocito (L) atravesando la pared de un seno de la pulpa roja. La membrana basal (mb) se abre y la célula en migración empuja a las finas prolongaciones del entotelio (→). 8.200x

Fig.198. Detalle de la pared de una vena de la pulpa roja del bazo de Sturnus unicolor. En, endotelio. 8.200x

Fig.199. Imagen a microscopía óptica de vena (V) subcapsular del bazo de Sturnus unicolor. Cap, cápsula. 440x

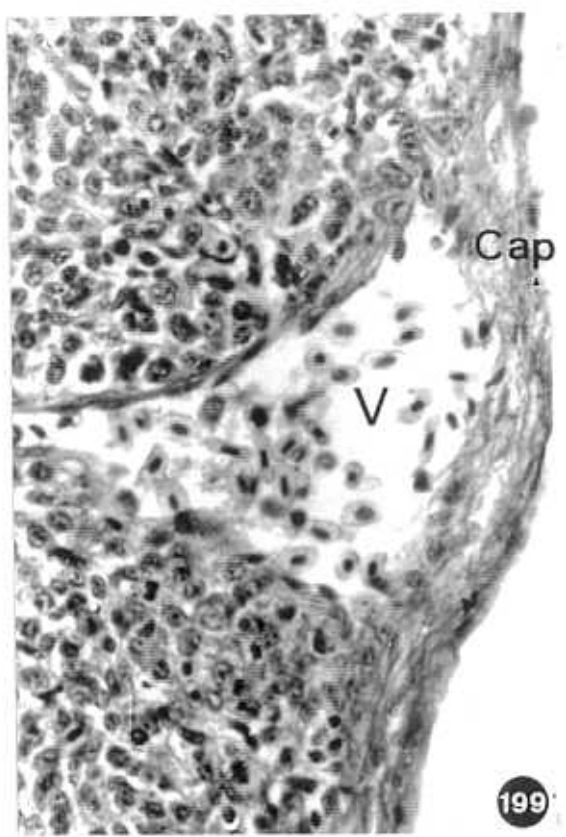
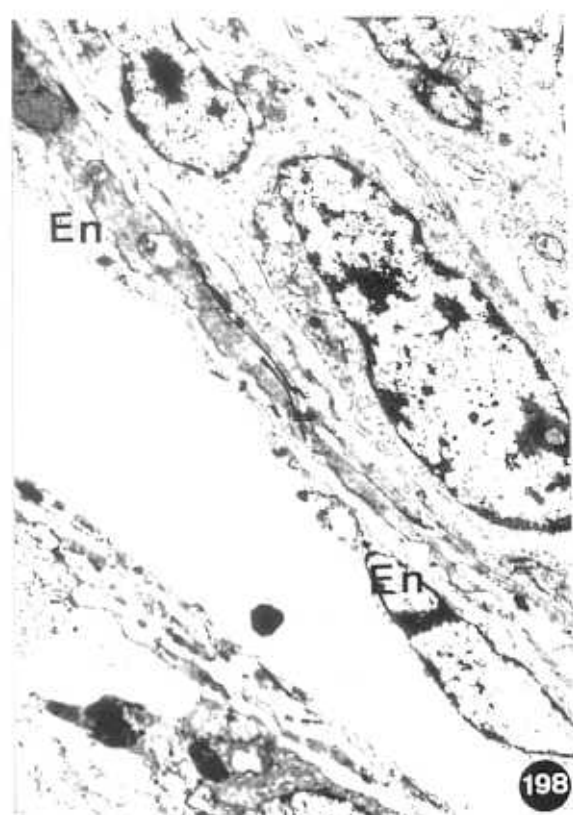
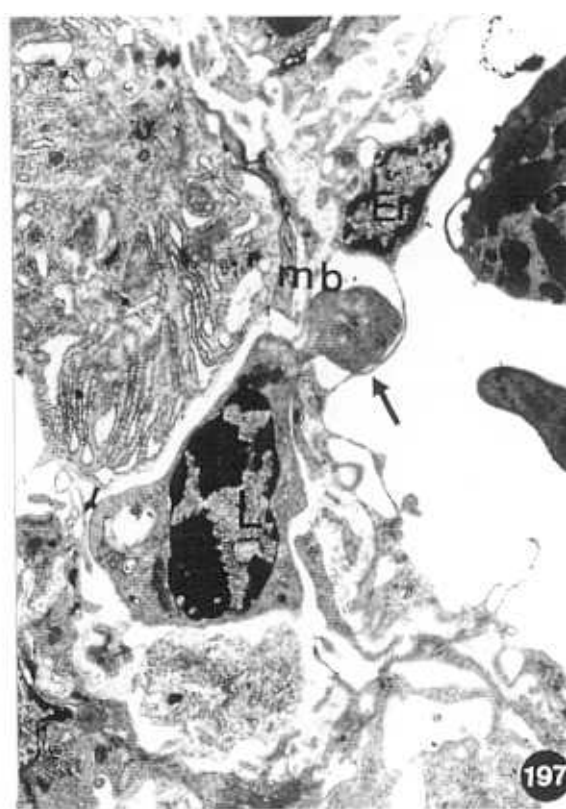
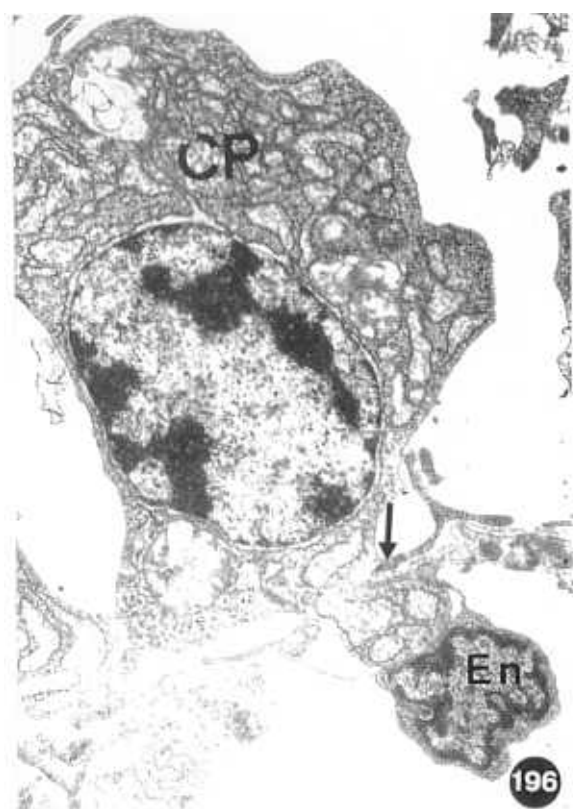


Fig.200. Confluencia de dos venas (V) subcapsulares del bazo para formar una vena radial (Vr). 170x

Fig.201. Micrografía óptica de un corte transversal del bazo en la que se aprecia como una vena radial (Vr) se dirige hacia la vena central (Vc). 70x

Fig.202. Corte longitudinal del bazo en el que se puede apreciar la disposición del sistema venoso con una vena central (Vc) que desemboca en la vena esplénica (Ve). Vr, vena radial. Ae, arteria esplénica. 30x

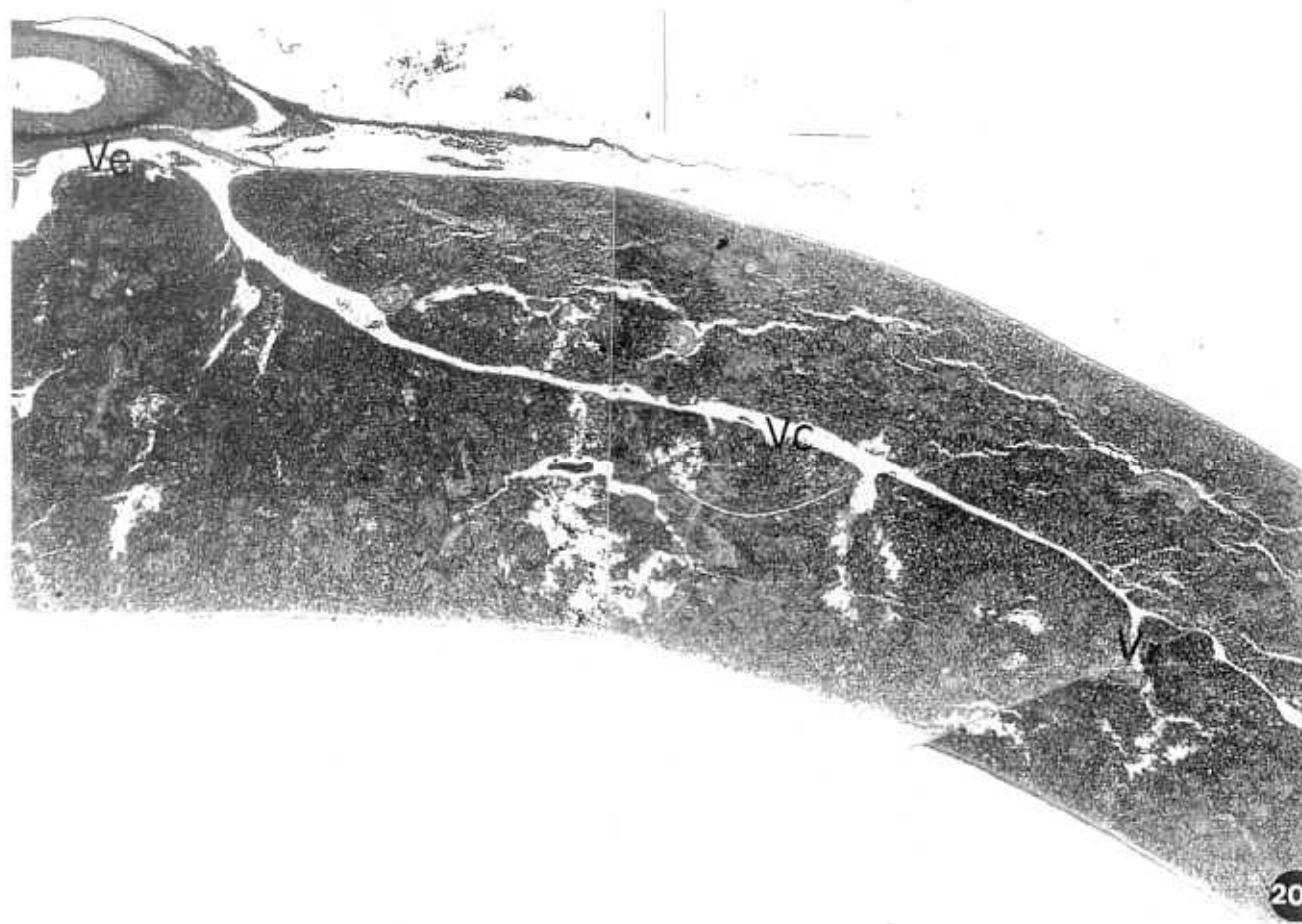
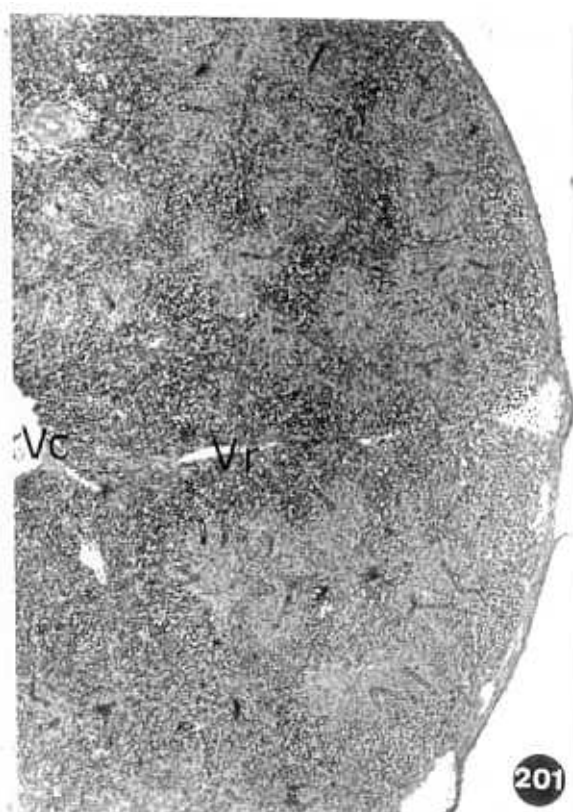


Fig.203. Panorámica del tejido linfoide
periarterial del bazo de Sturnus
unicolor. CRc, células reticulares
claras; CRo, células reticulares
oscuras; L, linfocitos. ER,
eritrocitos; CP, células plasmáticas;
CID, células interdigitantes. M,
macrófagos. 2.900x

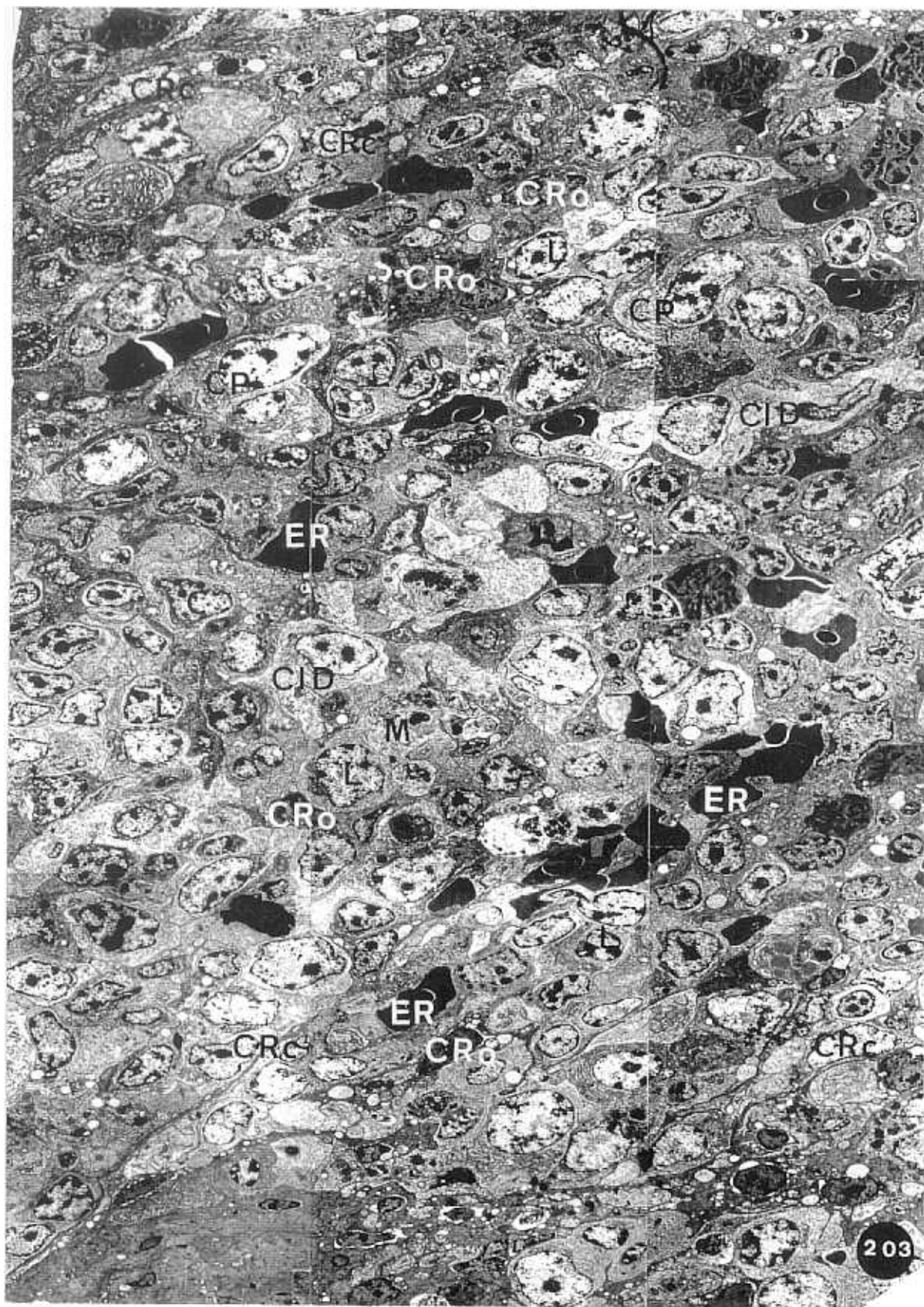


Fig.204. Células reticulares (CR) claras del tejido linfoide periarterial del bazo. Presentan un núcleo (N) eucromático y ramificaciones citoplásmicas (p).

Fig.205. Célula reticular oscura del tejido linfoide periarterial. El núcleo (N) es muy irregular y presenta mayor cantidad de cromatina condensada. El citoplasma es más electrodenso. Las prolongaciones citoplásmicas (p) presentan microfilamentos (►). V, vacuola; L, linfocito. 11.500x

Fig.206. Célula reticular (CR) oscura del tejido linfoide periarterial. El citoplasma contiene gránulos densos (gd) y presenta ramificaciones (p). L, linfocitos. 5.800x

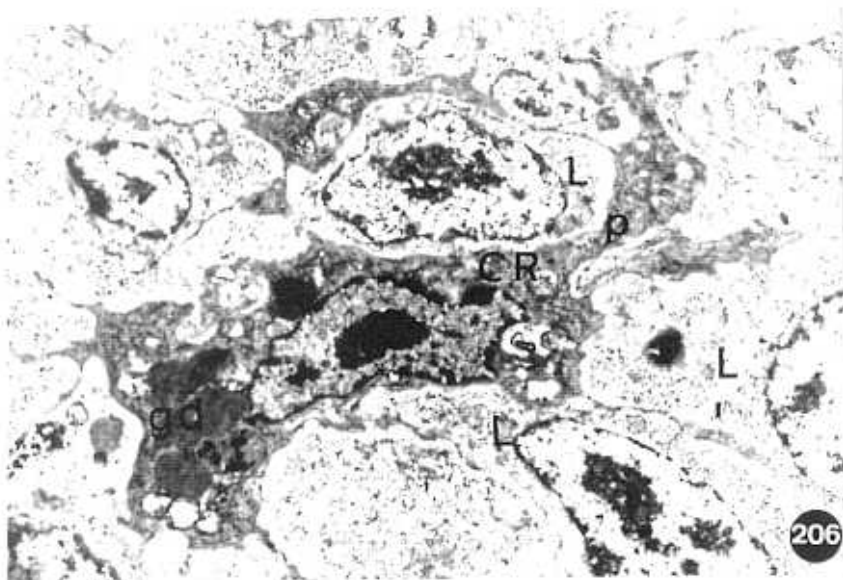
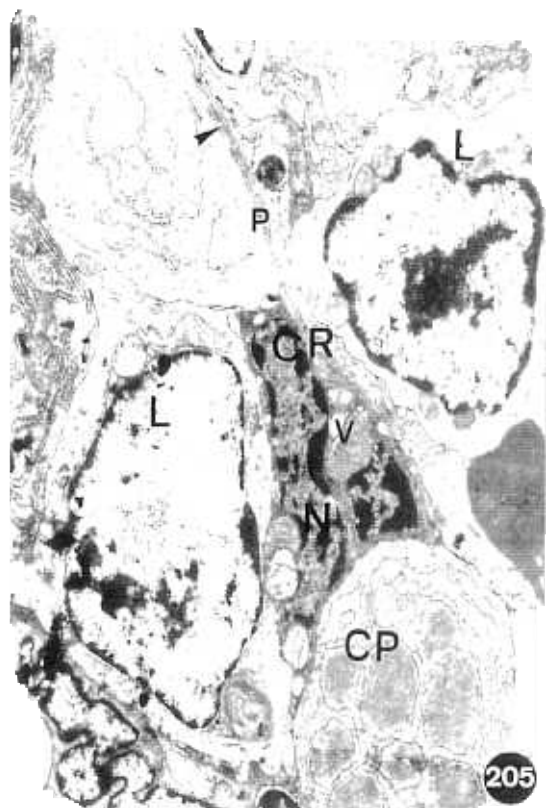
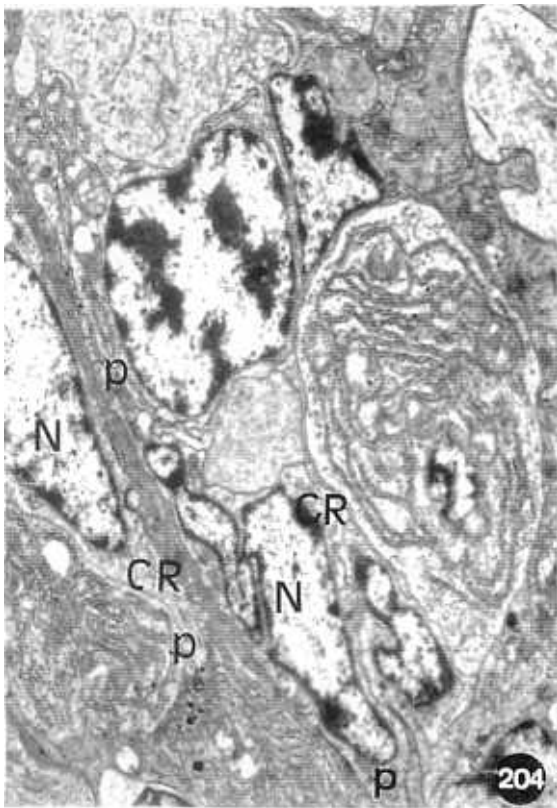


Fig.207. Células plasmáticas (CP), alguna de ellas en división en el tejido linfoide periarterial del bazo. CRc, célula reticular clara. CRo, célula reticular oscura. 4.300x

Fig.208. Acúmulo de células plasmáticas (CP) junto a la pared de una arteria (A) del bazo. 4.300x

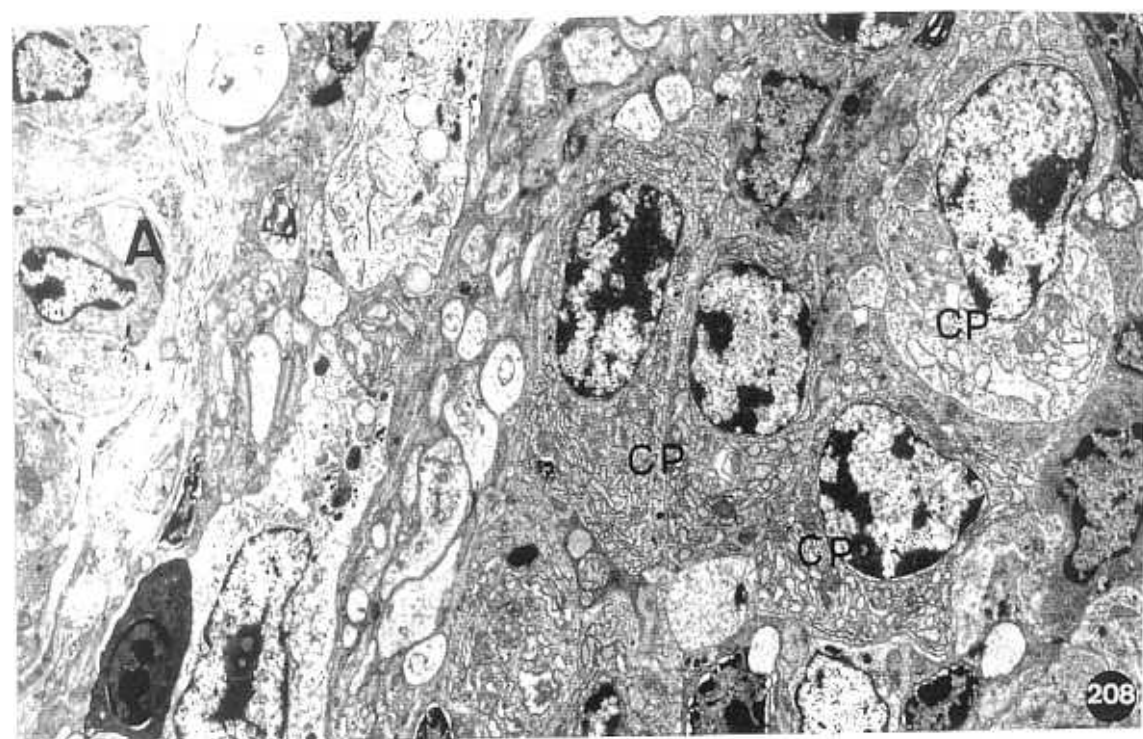


Fig.209. Célula interdigitante (CID) del tejido linfoide perialrteriolar del bazo. Muestra acumulación de órganulos alrededor del nucleo (N) y un ectoplamas carente de ellos así como algunas interdigitaciones con las células vecinas (→). L, linfocitos. 8.000x

Fig.210. Célula interdigitante (CID) del tejido linfoide periarterial del bazo. L, linfocito. 8.000x

Fig.211. Célula interdigitante (CID) del tejido linfoide periarteriolar que contiene cuerpos densos (cd) en su citoplasma. Presenta numerosas interdigitaciones (→). L, linfocito. 9.600x

Fig.212. Zona de ramificación de dos arterias (A) del tejido linfoide periarteriolar con un centro germinal (CG). 170x

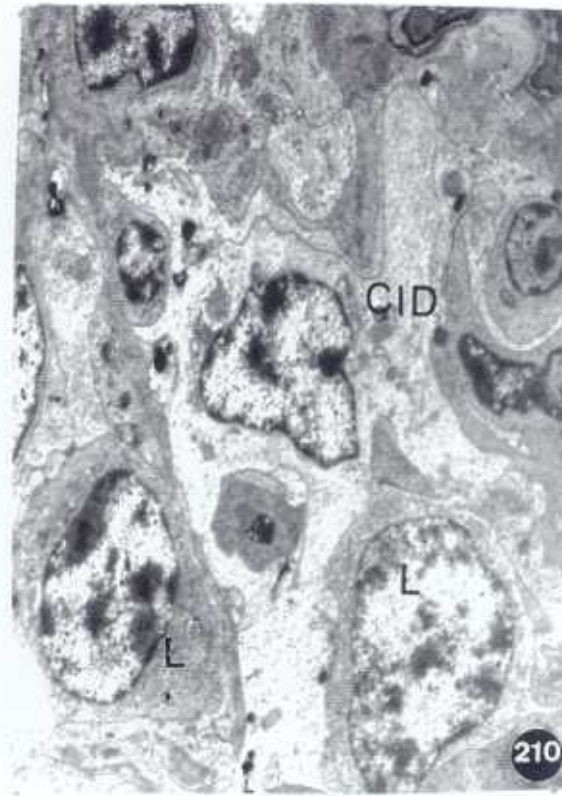
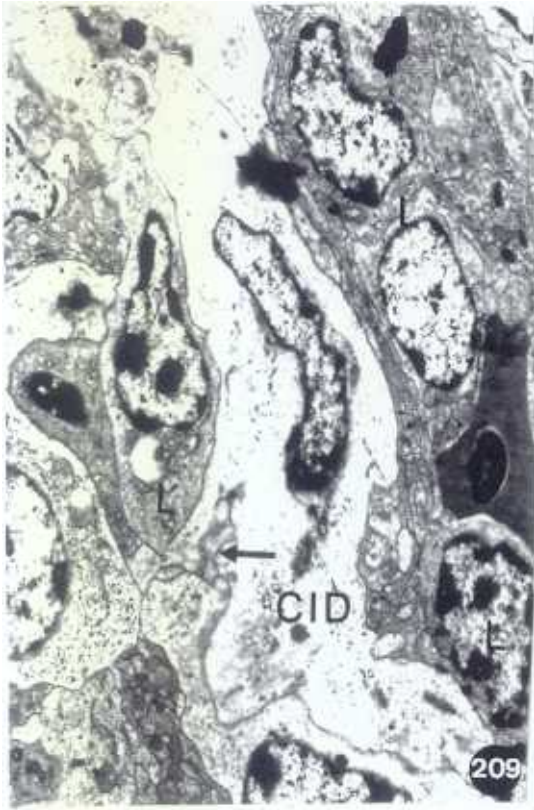


Fig.213. Corte semifino de un centro germinal (CG) en el tejido linfoide periarteriolar del bazo. La zona central presenta menos densidad celular. Cap, cápsula; M, macrófagos. 440x

Fig.214. Micrografía óptica que muestra la distribución de fibras, mediante tinción argéntica en un centro germinal (CG). Las fibras forman parte de la cápsula (Cap) y son muy escasas en el interior del centro germinal. A, arteria. 220x

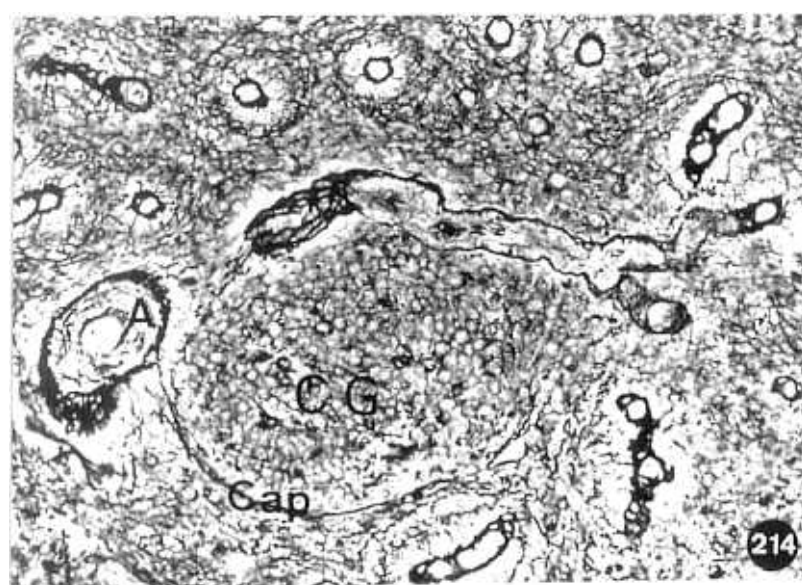
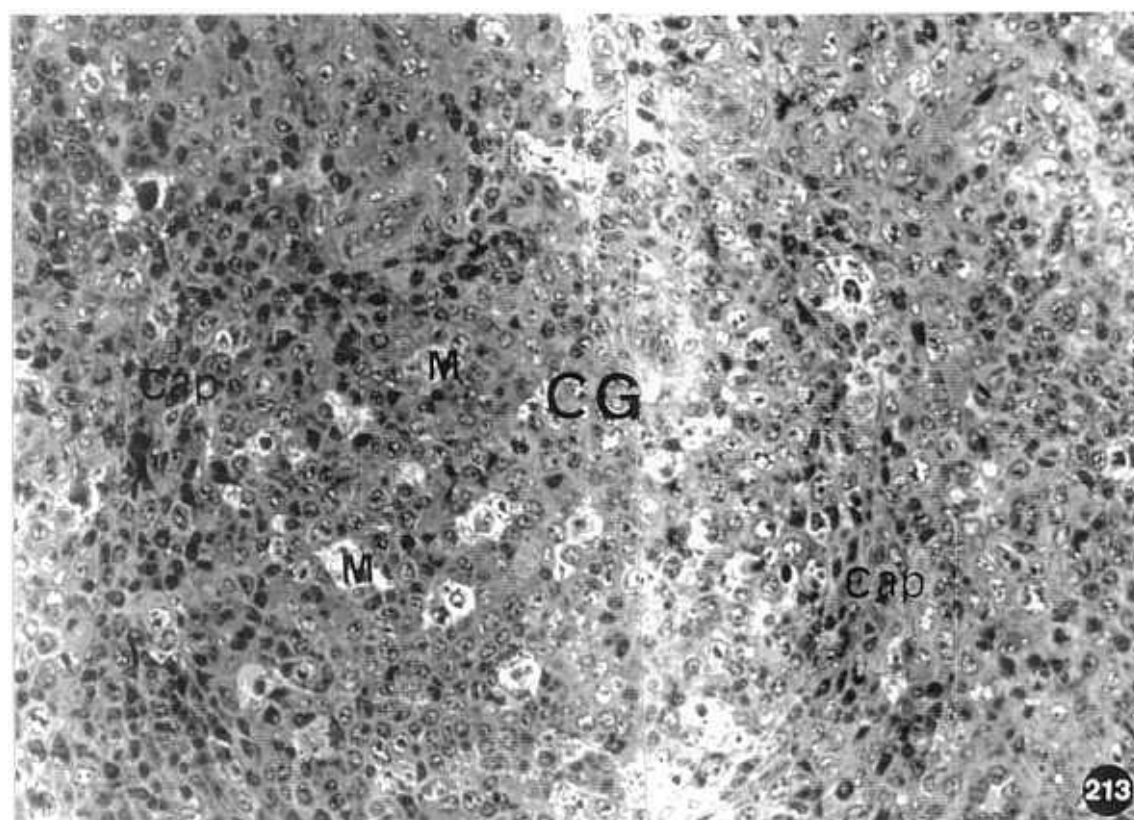


Fig.215. Panorámica de la zona periférica de un centro germinal del bazo. La cápsula (Cap) esta formada por células reticulares (CR) y células con aspecto de fibroblastos (FB). Los linfocitos (L) son predominantemente pequeños. MCT, macrófagos de cuerpos tingibles. 2.400x

Fig.216. Panorámica de la zona periférica de otro centro germinal del bazo. Cap, cápsula. Entre las células de la cápsula aparece alguna célula prointerdigitante (CPID). L, linfocitos; TLPA, tejido linfoide periarteriolar. 1.600x

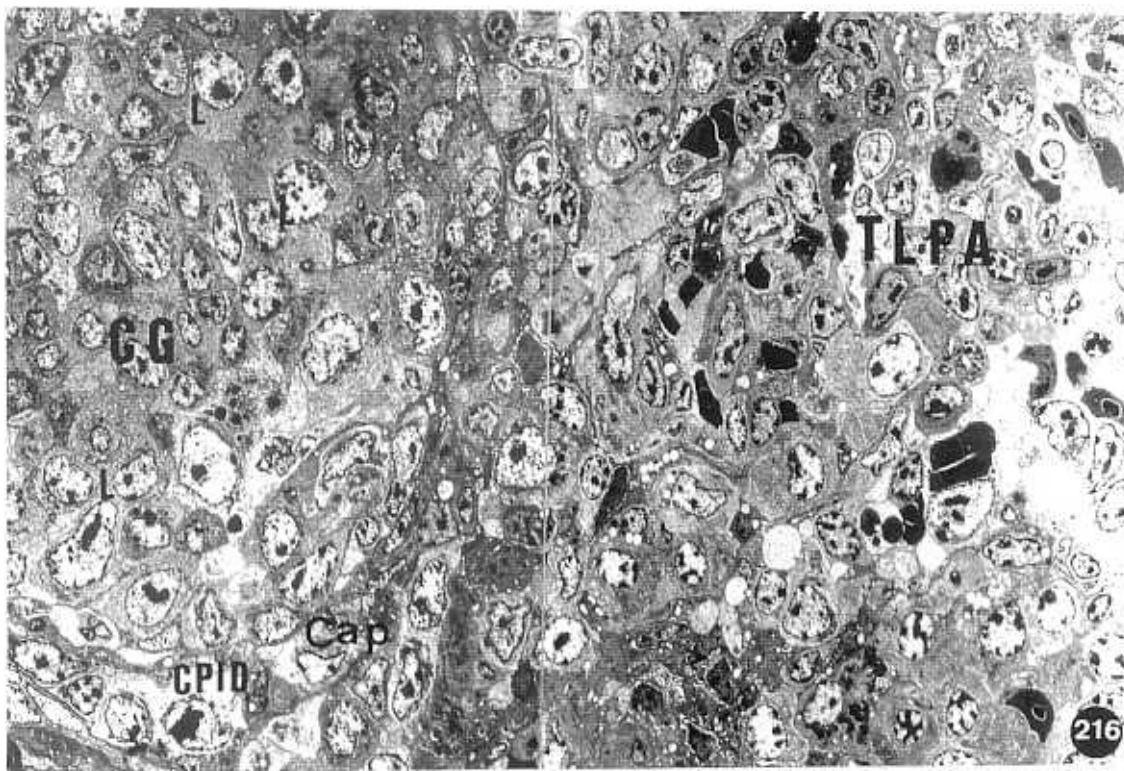
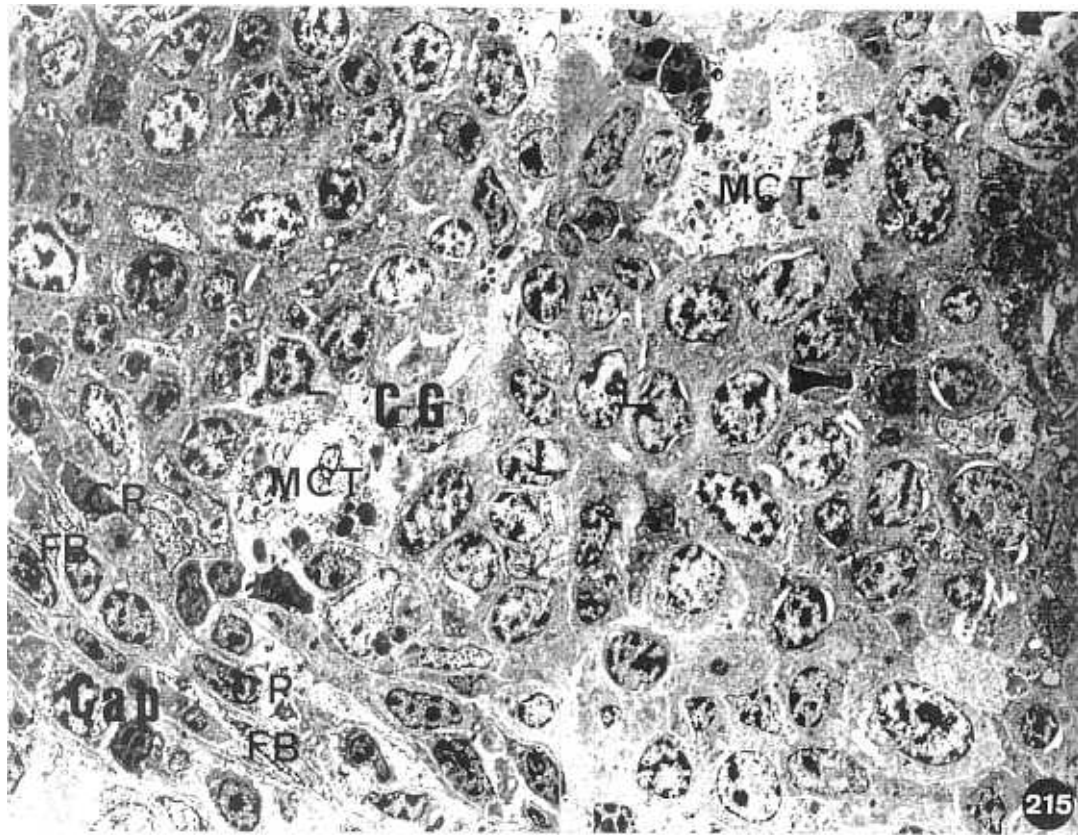


Fig.217. Panorámica de un centro germinal del bazo. La zona central (ZC) posee una densidad celular menor que la zona periférica (ZP). L, linfocitos; LB, Linfoblastos, alguno de ellos en mitosis (→). Cap, cápsula; MCT, macrófagos de cuerpos tingibles. 3.000x

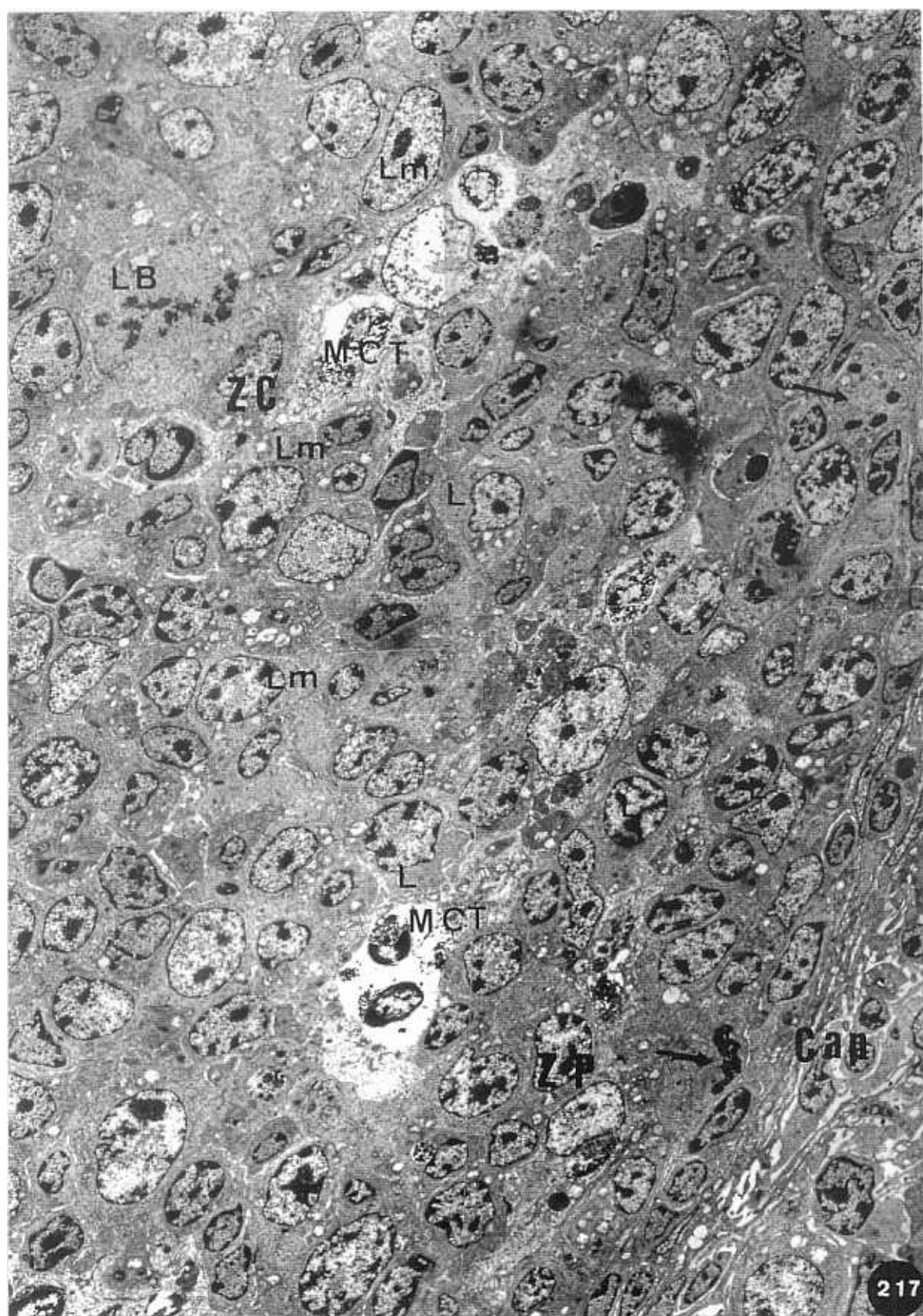


Fig.218. Célula prointerdigitante (CPID) en la cápsula de un centro germinal del bazo. Obsérvese el escaso desarrollo de orgánulos y la presencia de algunos repliegues de la membrana plasmática (→) y algunas interdigitaciones (►). 6.400x

Fig.219. Linfoblasto (LB) de un centro germinal del bazo. CFD, prolongación de una célula folicular dendrítica que presenta algunas interdigitaciones (→). 10.000x

Fig.220. Célula folicular dendrítica (CFD) de un centro germinal del bazo. RER, retículo endoplásmico rugoso. m, mitocondrias; gr, gránulos. 10.000x

Fig.221. Micrografía óptica del bazo de Sturnus unicolor que muestra la distribución de elipsoides (EL) derivados de una arteria central (A) alrededor de ella. 170x

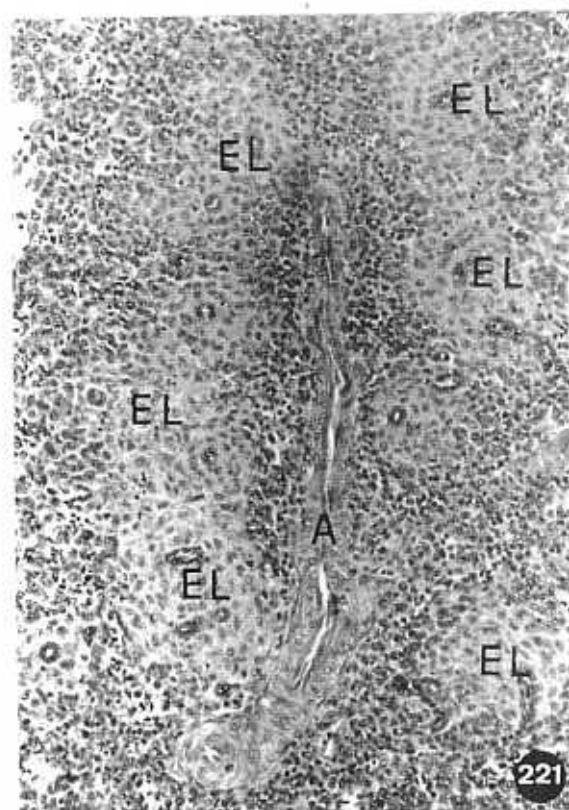
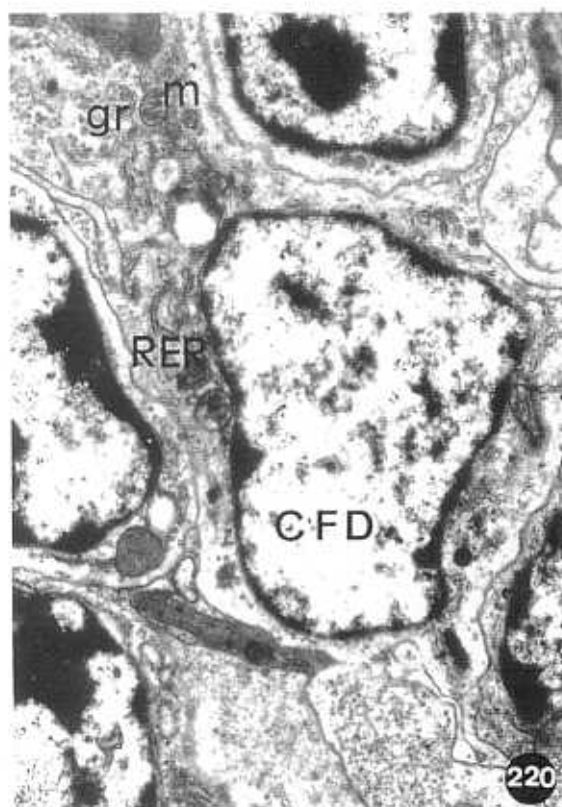
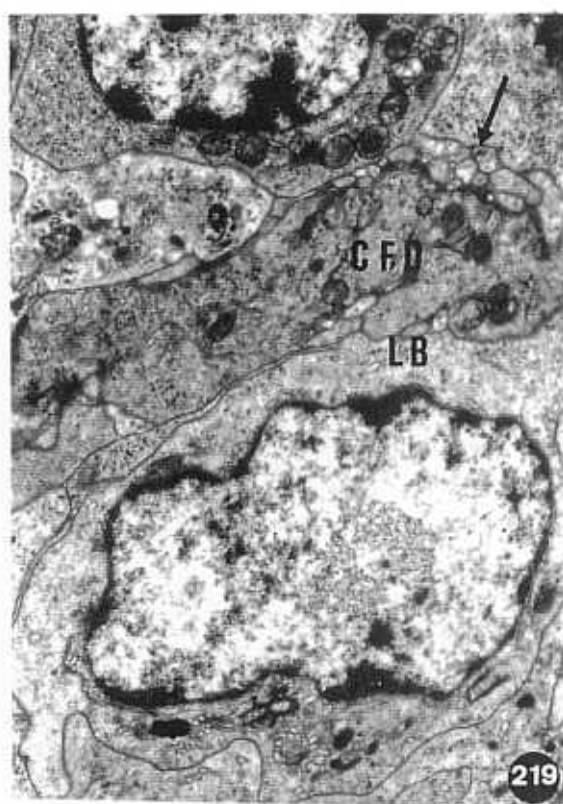
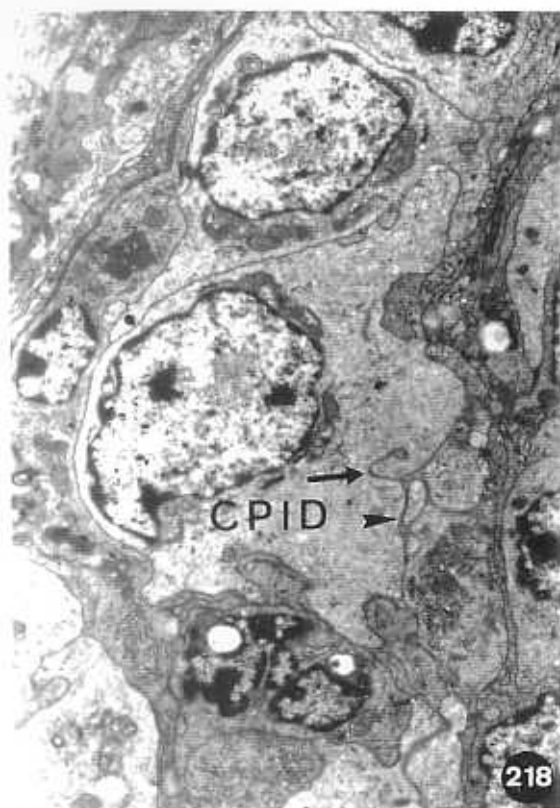


Fig.222. Capilar penicilado (Cp) rodeado de un elipsoide (EL) en contacto con otro. CR, células reticulares; L, linfocitos; M, macrófagos. 2.900x

Fig.223. Célula asociada al elipsoide, junto a la vaina (va) del capilar penicilado. El citoplasma presenta finas prolongaciones (→) que interdigitan con las de otras células dejando finos canales. Algunas penetran en las fenestraciones contactando con células endoteliales (►). m, mitocondrias; AG, aparato de Golgi; gd, granulos electrodensos. 14.500x

Fig.224. Macrófagos (M) en un elipsoide del bazo. Contiene gránulos densos (gd). CR, célula reticular. 7.200x

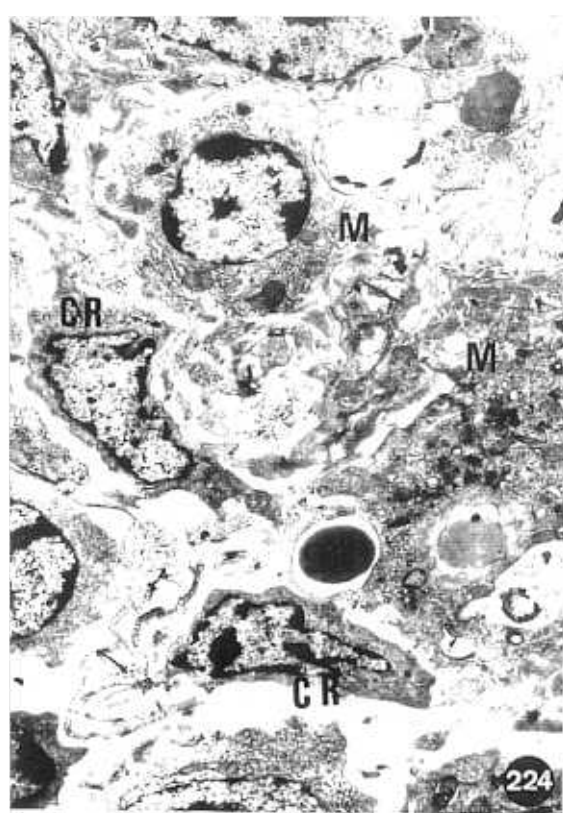
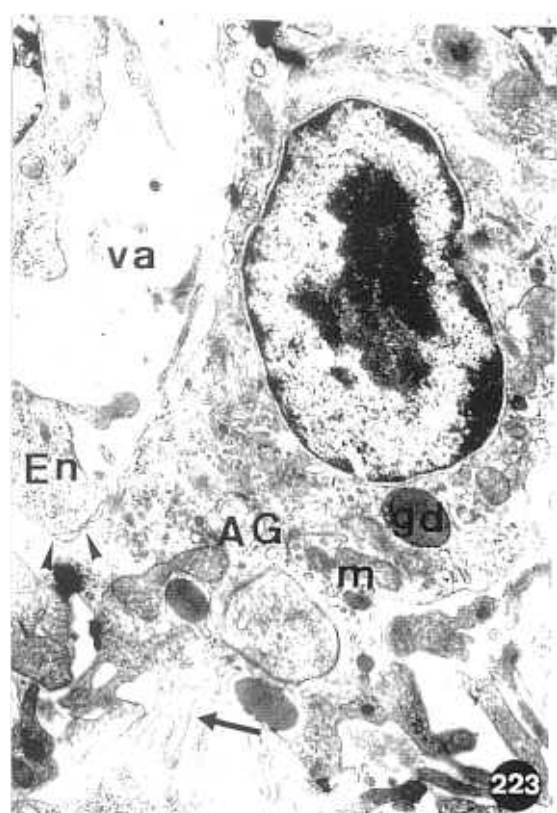
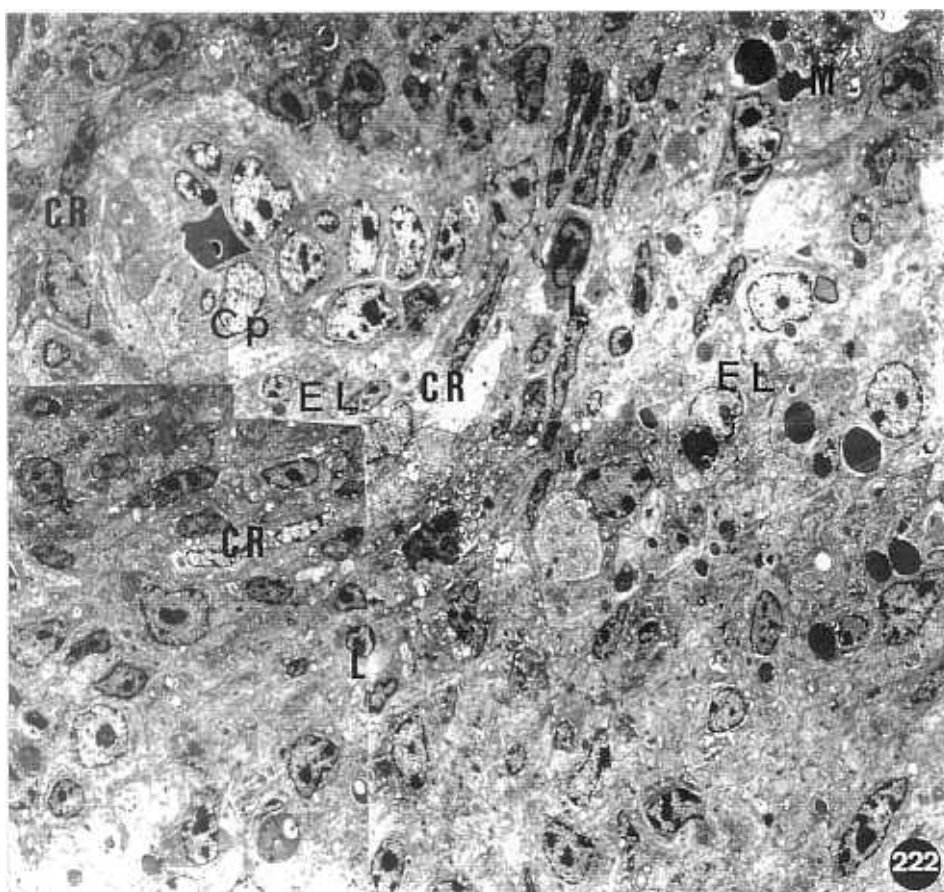


Fig.225. Macrófagos (M) de un elipsoide agrandado. Contienen grandes cantidades de gránulos densos (gd). 8.200x

Fig.226. Macrófagos (M) de un elipsoide agrandado. Los gránulos densos (gd) se acumulan en grandes vacuolas. 4.700x

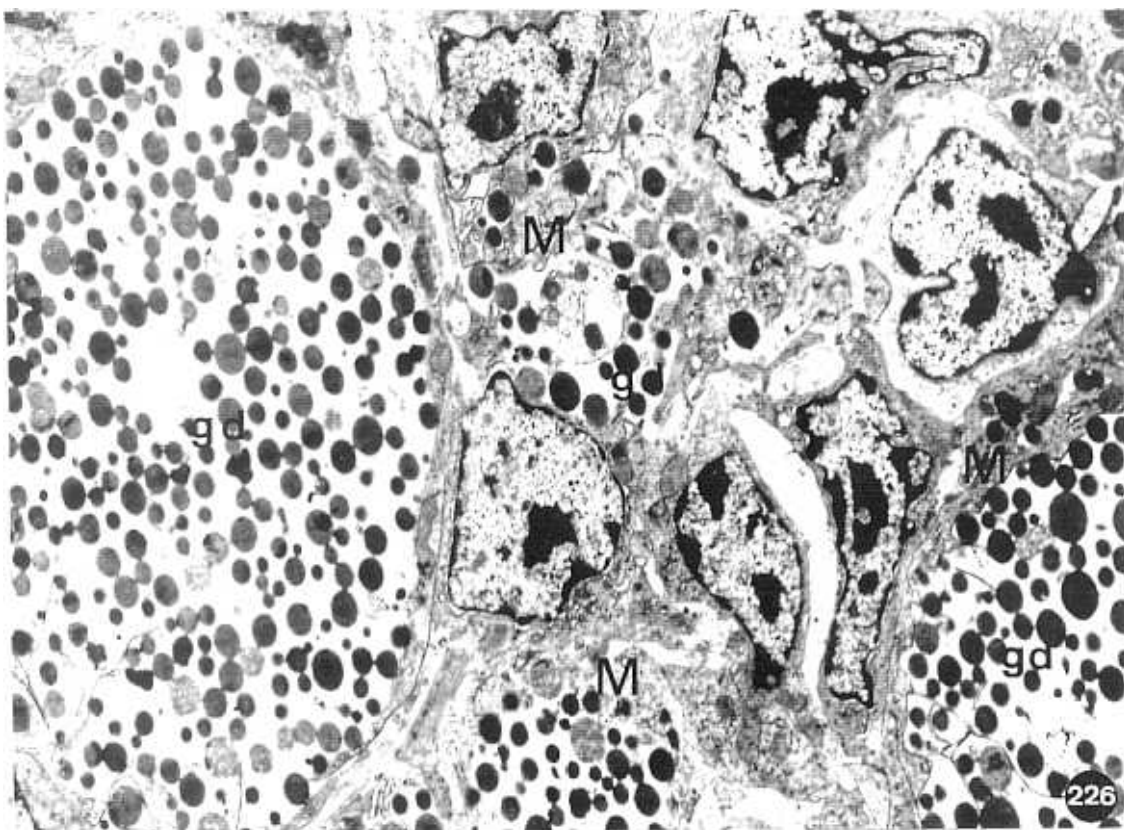
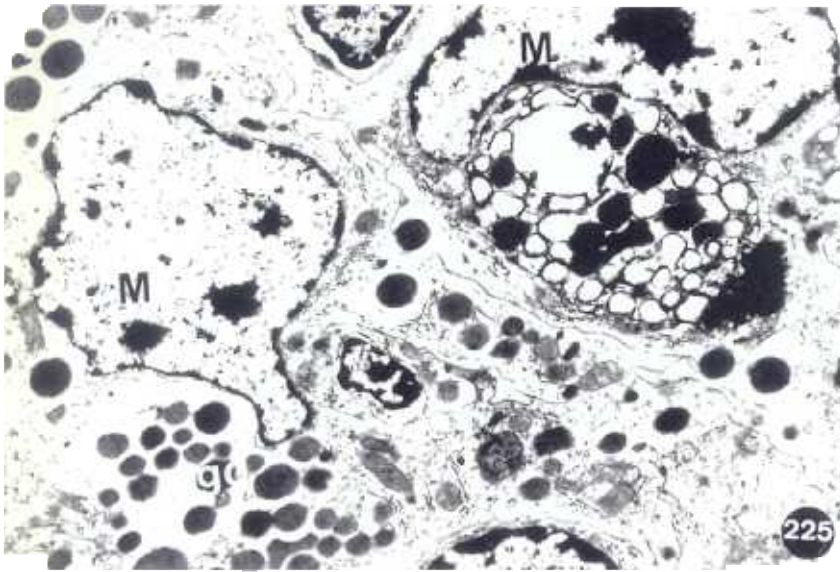


Fig.227. Macrófago (M) de un elipsoide agrandado. Además de gránulos densos contiene células picnóticas (Pi). 7.200x

Fig.228. Macrófago de un elipsoide. Contiene restos celulares (rc) y material cristalino (mc) en forma de barras. 13.000x

Fig.229. Detalle del material cristalino (mc) contenido en un macrófago de un elipsoide. Está relacionado con vesículas lisas (→). m, mitocondrias. 29.000x

Fig.230. Célula interdigitante (CID) en un elipsoide del bazo cerca de la vaina subendotelial (va). Su superficie contacta con células endoteliales (En) a través de las fenestraciones (→). 8.200x

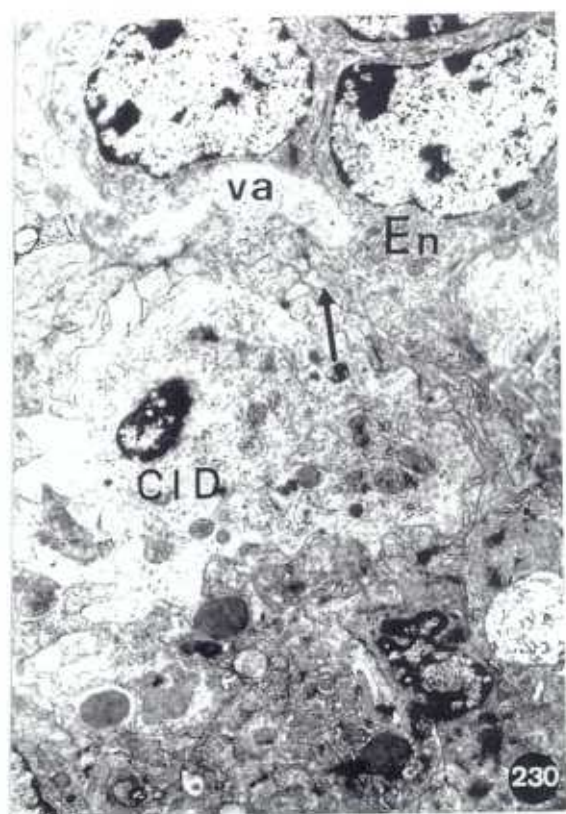
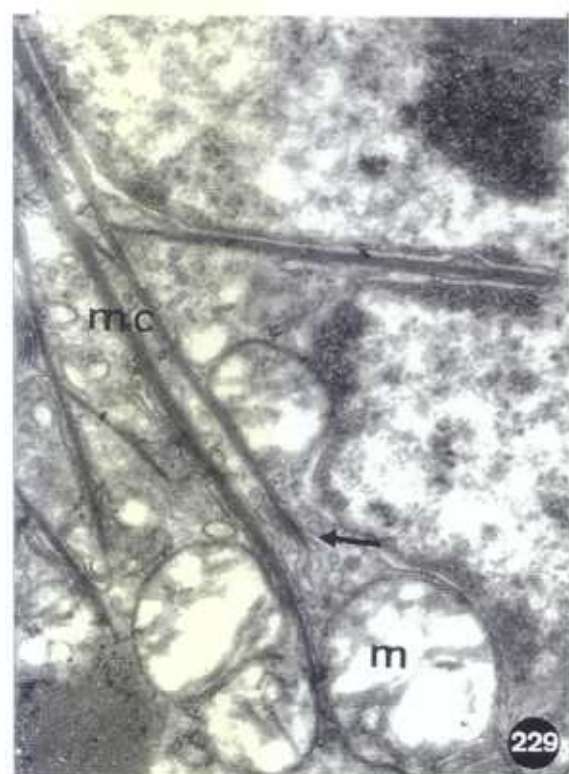
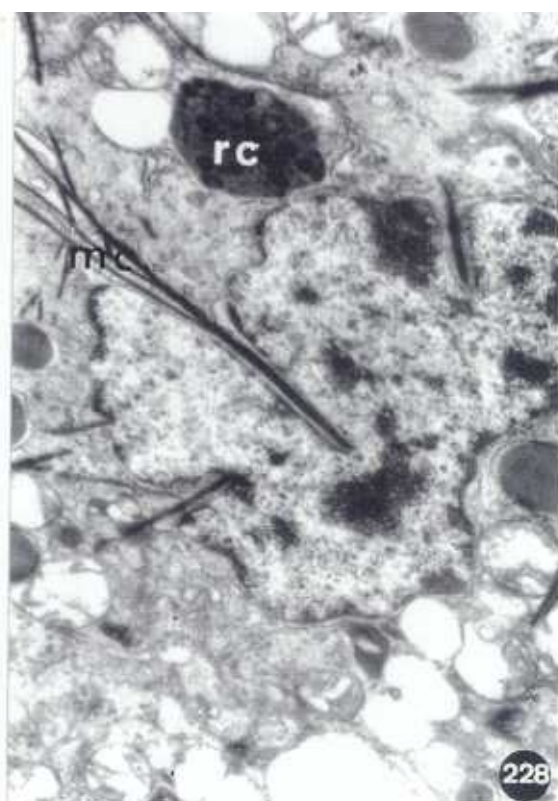
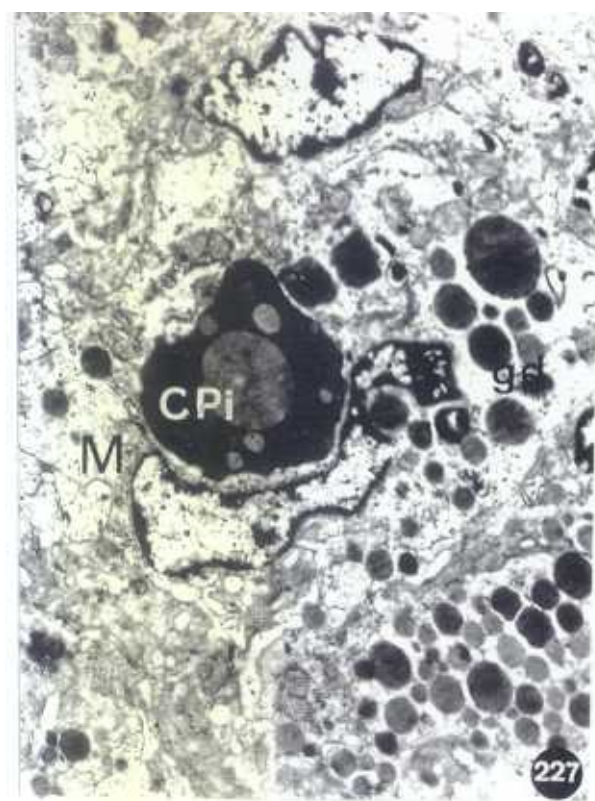


Fig.231. Célula prointerdigitante (CPID) en un elipsoide del bazo. 9.600x

Fig.232. Linfocitos (L) cerca de una fenestración de la vaina subendotelial (va) de un elipsoide. Establecen contactos con prolongaciones de las células endoteliales (→). M, macrófago. 10.000x

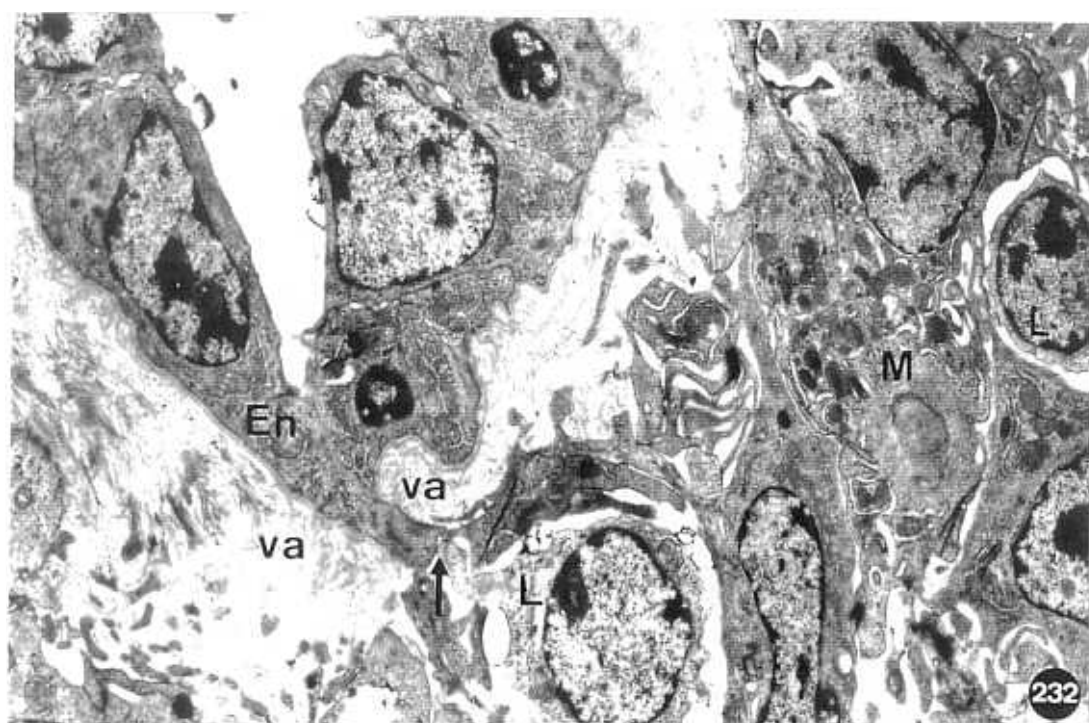
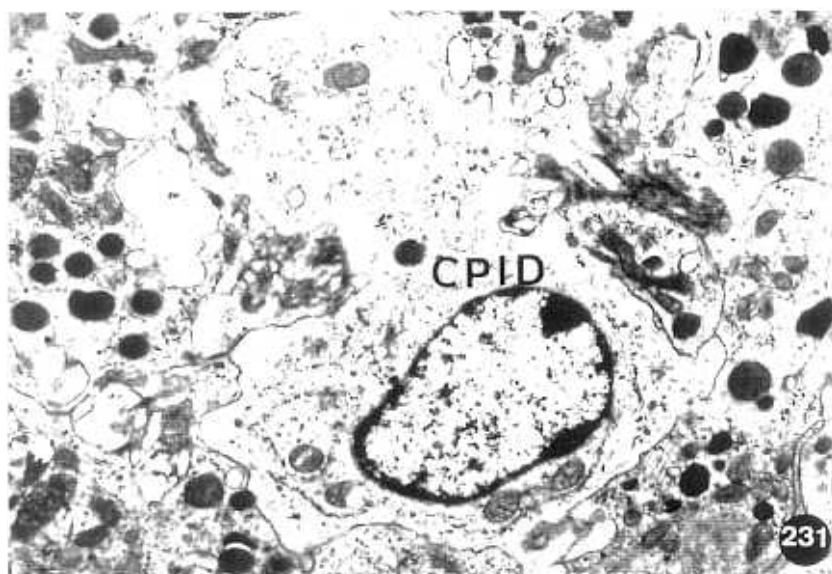


Fig.233. Panorámica de tejido linfoide perielipsoidal. El, elipsoide. CR, células reticulares, a veces asociadas a fibras. L, linfocitos LB, linfoblastos. CP, células plasmáticas. En el elipsoide existen macrófagos (M1) con gránulos densos (gd) mientras que el tejido linfoide perielipsoidal (TLPE) muestra otros (M2) con los típicos fagosomas. CID, célula interdigitante. 2.900x

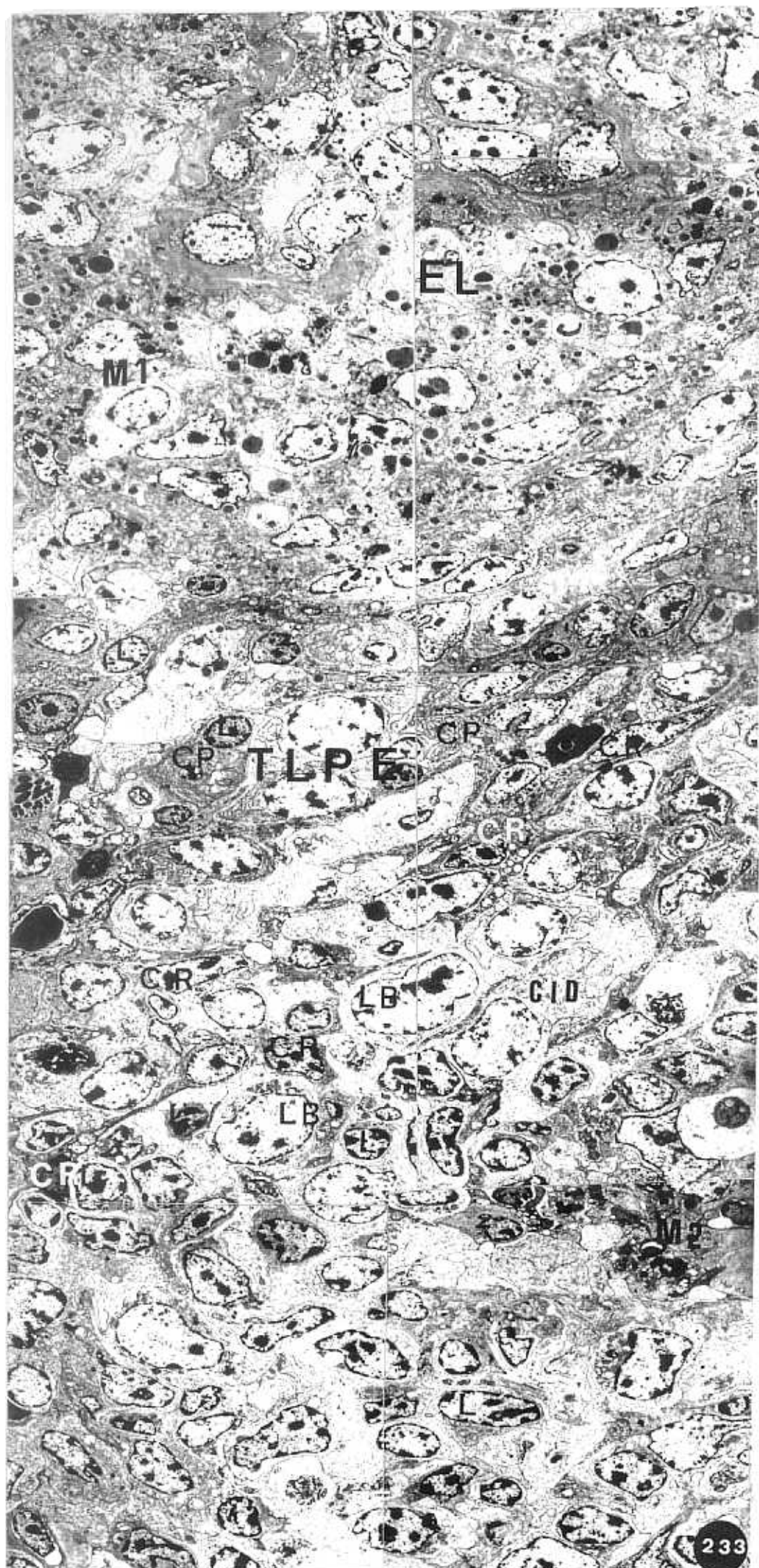


Fig.234. Panorámica de tejido linfoide perielipsoidal (TLPE). Por uno de sus bordes contacta con senos (S) de la pulpa roja. L, linfocitos; CP, células plasmáticas. 2900x

Fig.235. Grupo de células plasmáticas (CP) en distintos grados de desarrollo en el tejido linfoide perielipsoidal. CR, células reticulares. 6.000x

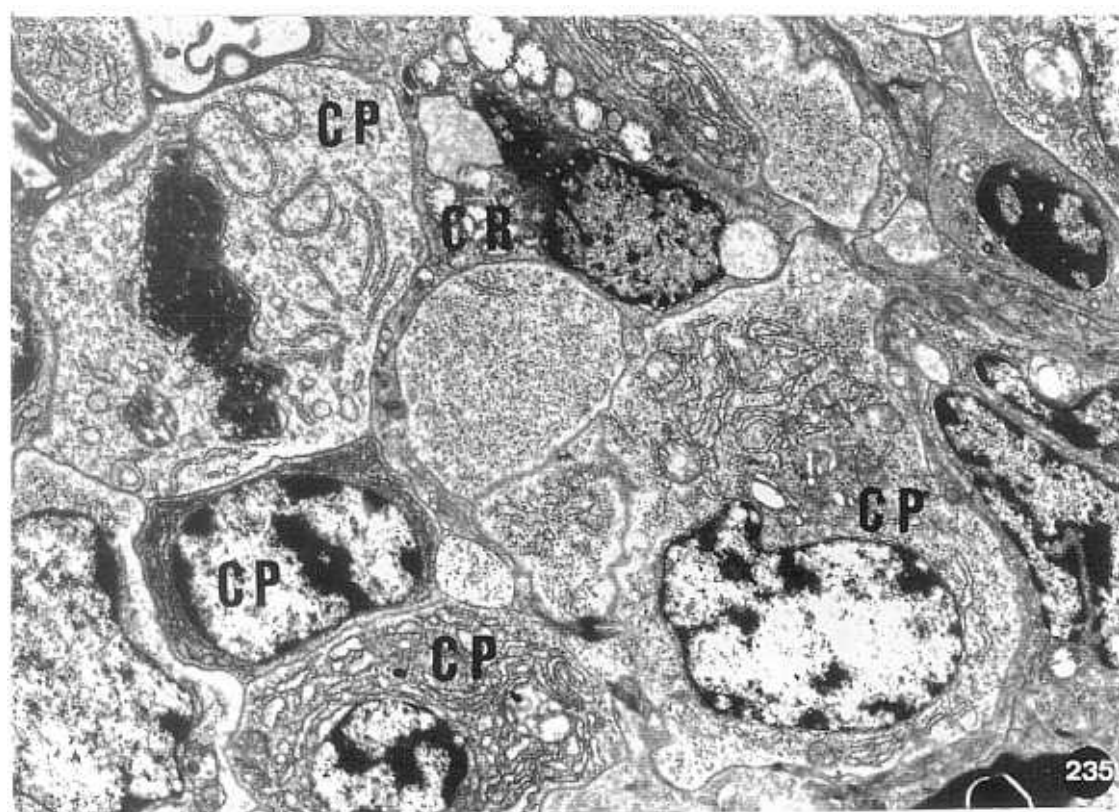
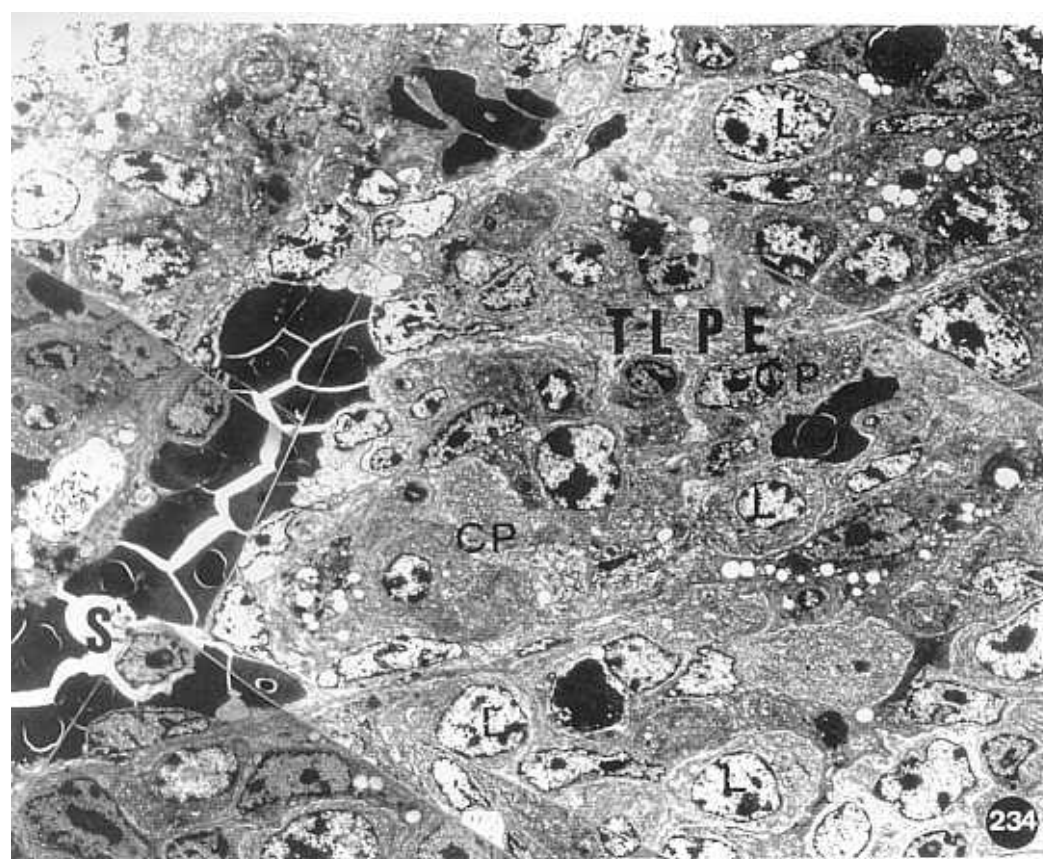


Fig.236. Micrografía óptica del bazo de Sturnus unicolor mostrando el tejido linfoide perivenoso (TLPV). V, vena. 170x

Fig.237. Prolongaciones de células endoteliales (En) de un seno de la pulpa roja del bazo. Establecen uniones de tipo intermedio (►). mb, membrana basal. L, linfocito; G, granulocito; CR, célula reticular. 15.000x

Fig.238. Haz de fibras nerviosas amielínicas (ne) asociado a una célula reticular (CR) en la pulpa roja del bazo. S, seno. 9.200x

Fig.239. Pulpa roja del bazo. Haz de fibras nerviosas amielínicas (ne) asociado a una célula reticular (CR). S, seno; L, linfocito. 13.000x

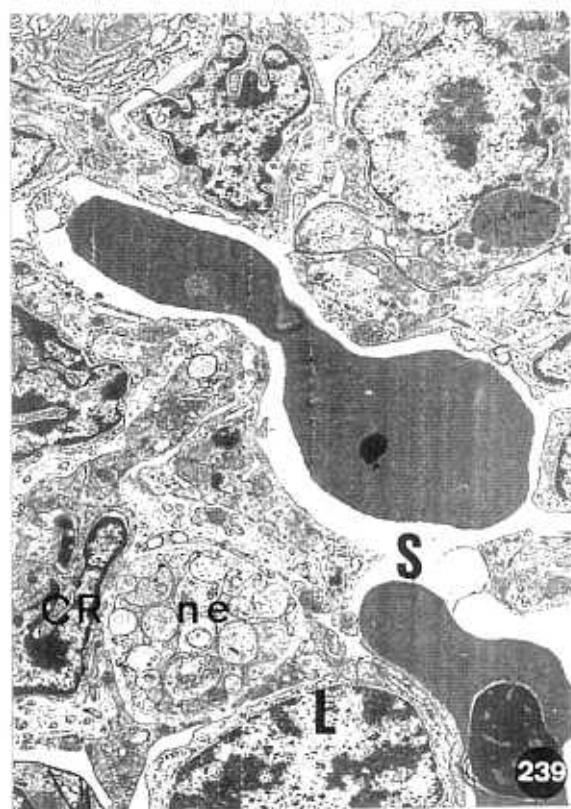
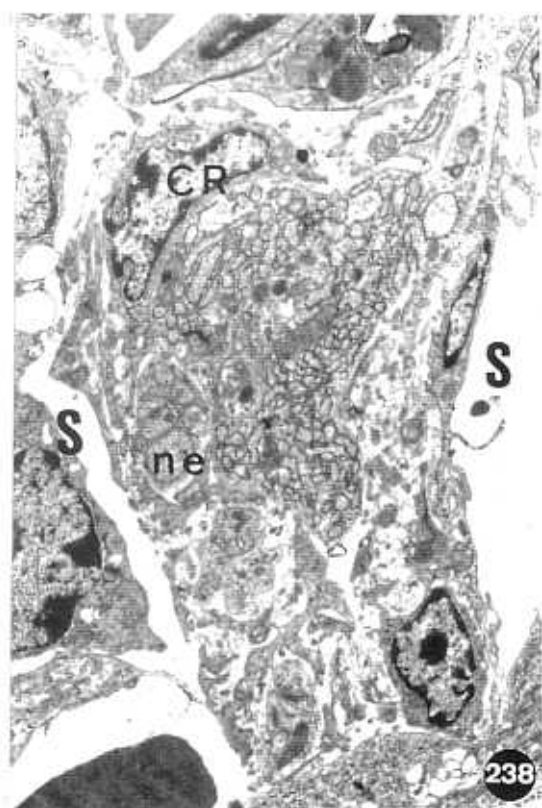
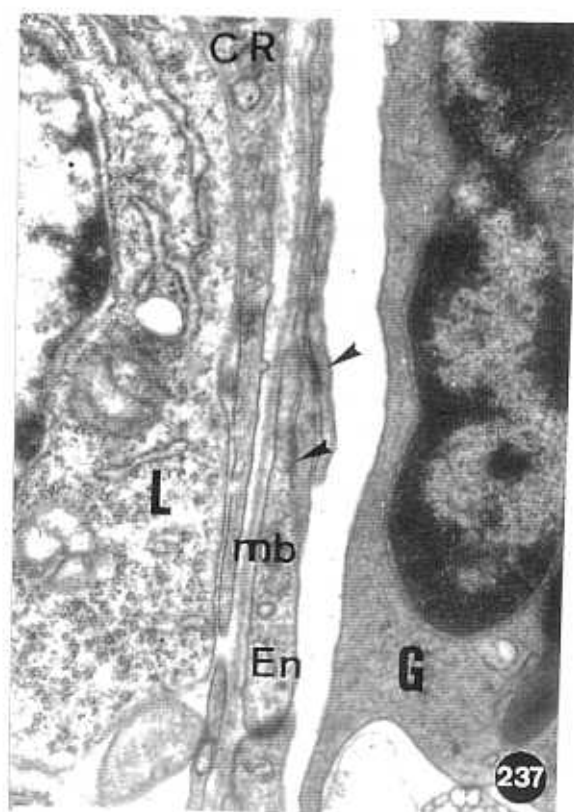
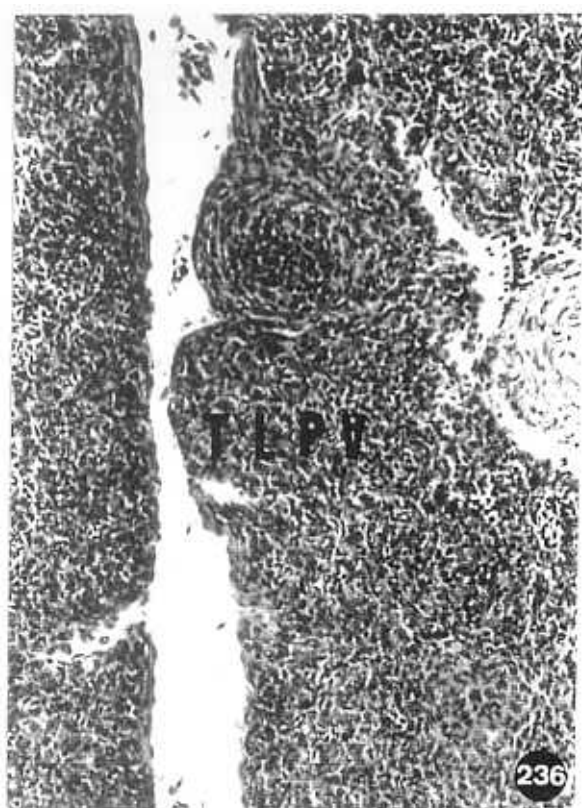


Fig.240. Pulpa roja del bazo de Sturnus
unicolor. S, senos; CR, célula
reticular; M, macrófago; CP, Célula
plasmática. 6.700x

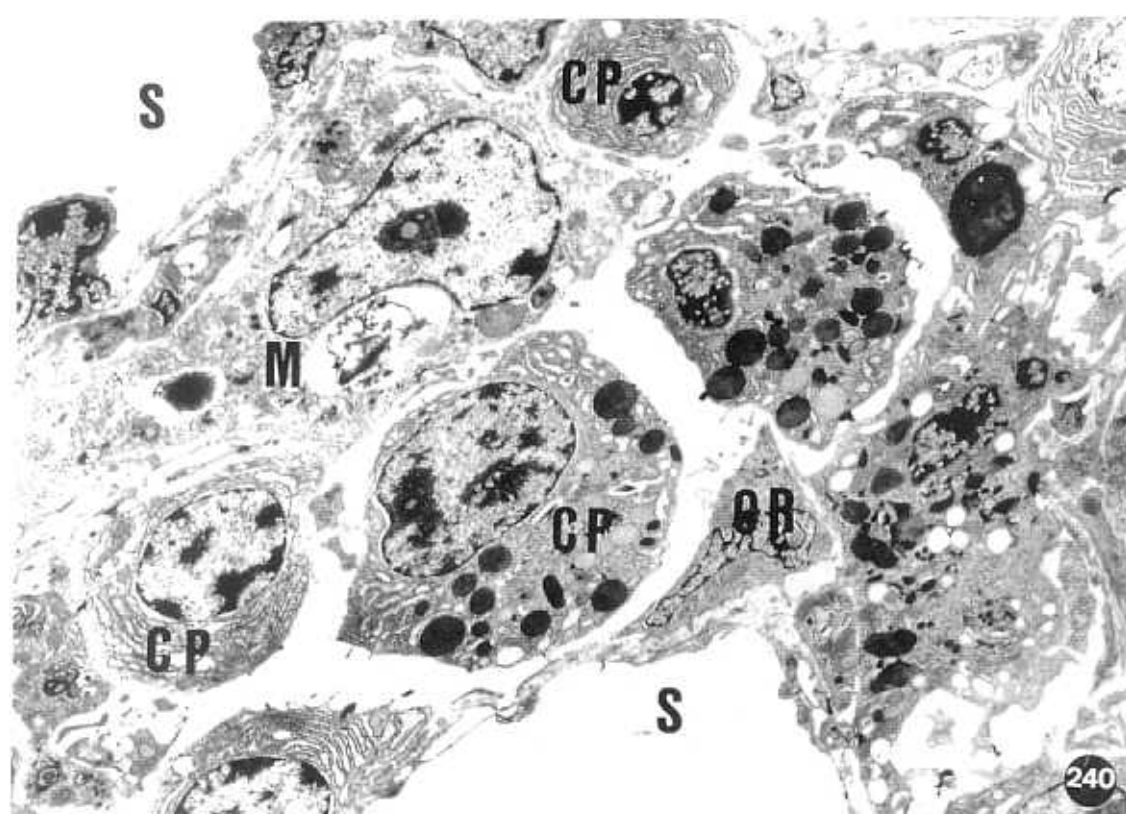


Fig.241. Panorámica de la pulpa roja del bazo.
S, seno. EN, endotelio; CR, células
reticulares; L, linfocitos; CP, células
plasmáticas; M, macrófagos; ER,
eritrocitos. Algunas células aparecen
en migración (→). 3.400x

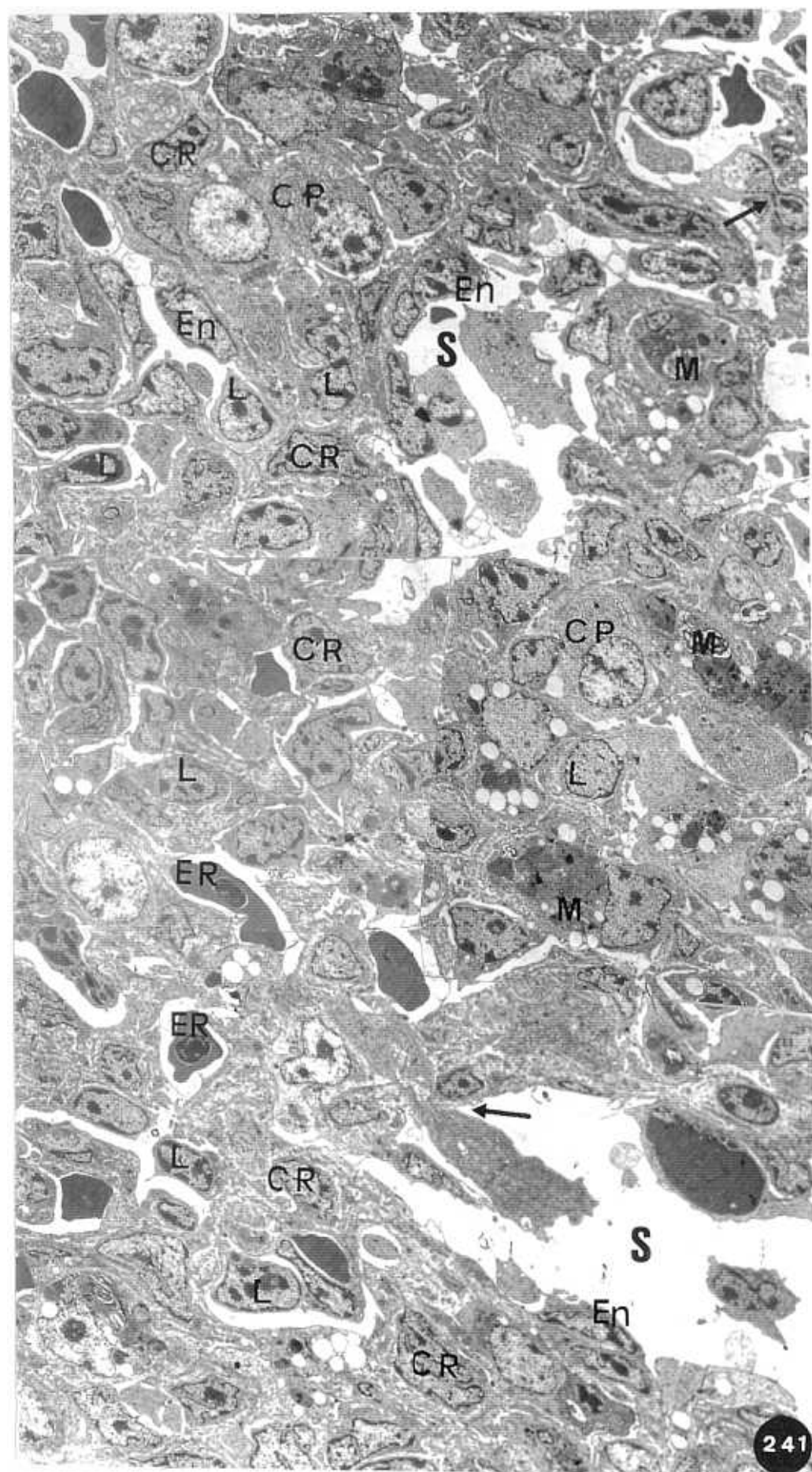


Fig.242. Macrófago (M) de un cordón celular de la pulpa roja. Presenta estructuras cristalinas en forma de barras (mc). L, linfocito; CP, célula plasmática; ER, eritrocito en un pequeño seno. 10.000x

Fig.243. Panorámica de la pulpa roja del bazo. S, seno; L, linfocitos; CP, célula plasmática con cuerpos de Russell (►). 2.400x

Fig.244. Plasmoblasto en mitosis en un seno de la pulpa roja. RER, retículo endoplásmico rugoso. 16.600x

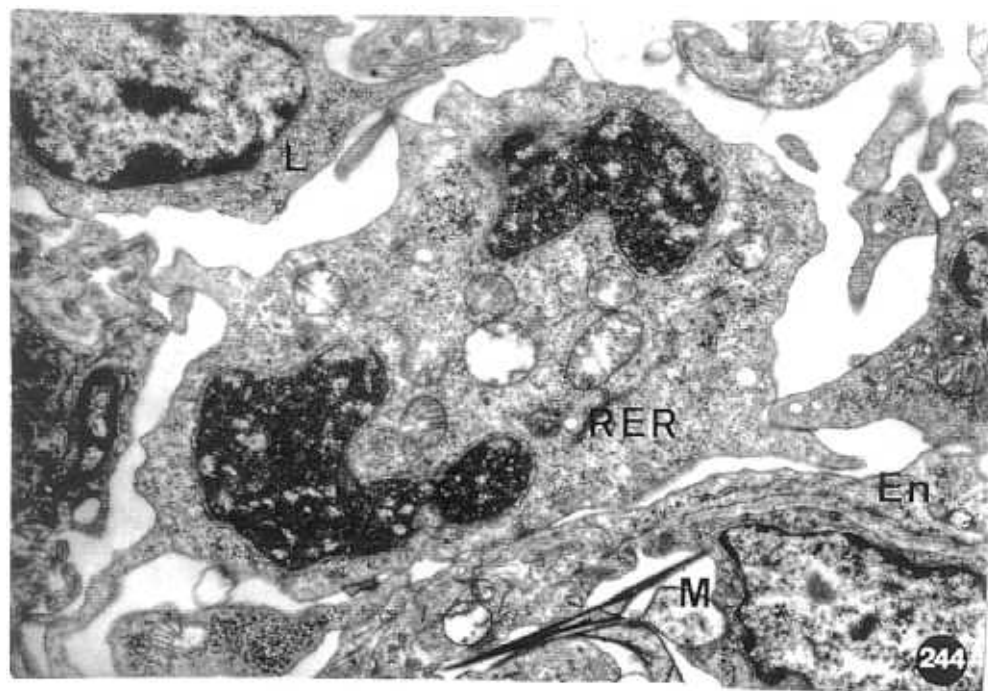
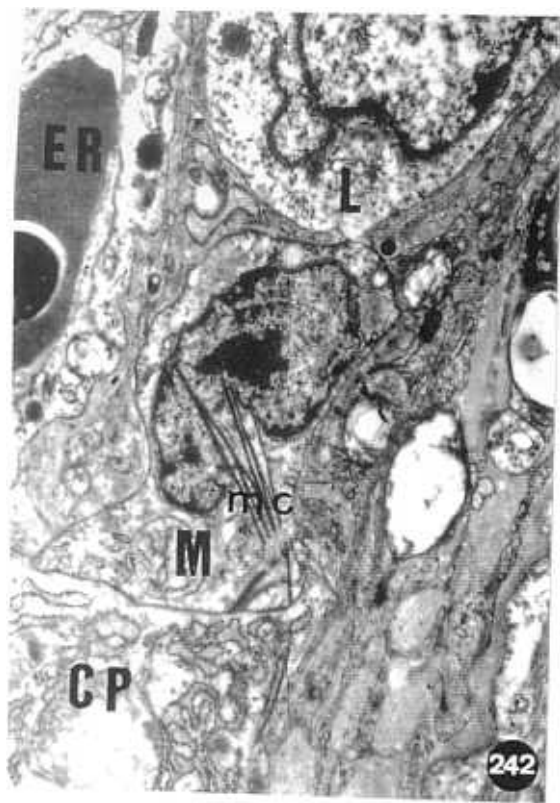


Fig.245. Sección transversal de una bolsa cecal de Sturnus unicolor. Ep, epitelio; LP, lámina propia; Mus, muscularis. 90x

Fig.246. Micrografía óptica de un fragmento de la tonsila cecal. CG, centro germinal; TLD, tejido linfoide difuso; Mus, muscularis; Ep, epitelio de una cripta de Lieberkühn. 220x

Fig.247. Micrografía óptica del tejido linfoide de la tonsila cecal. Tinción argéntica. Se aprecia la diferente organización de las fibras en el tejido linfoide difuso (TLD) y en el centro germinal (CG). 220x

Fig.248. Células caliciformes de las crestas del epitelio tonsilar. gm, gotas mucosas; N, núcleo. 2.900x

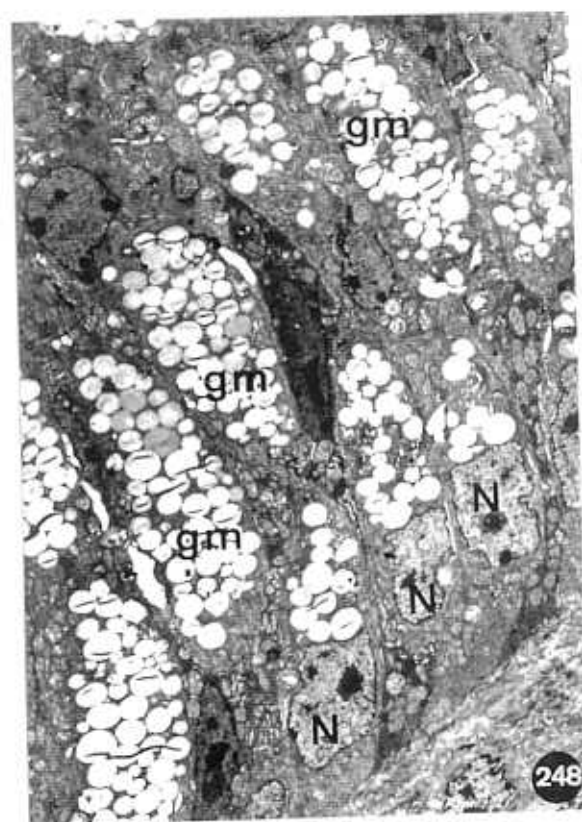
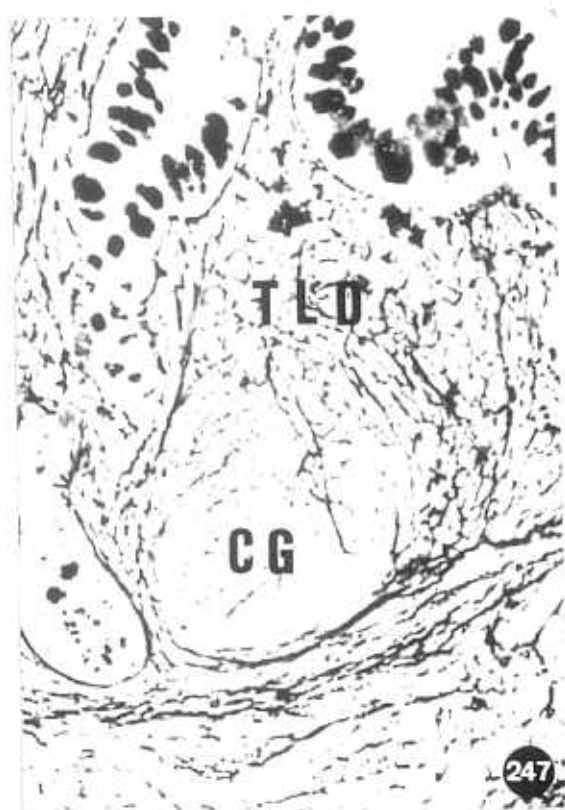
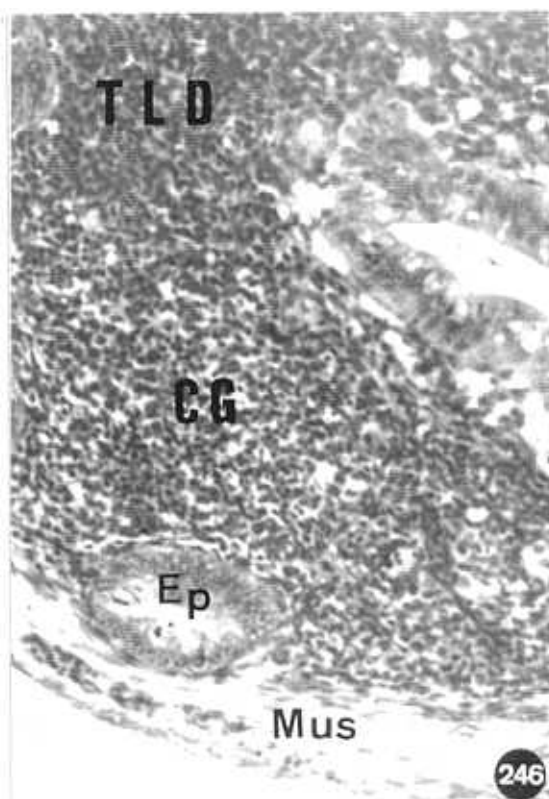
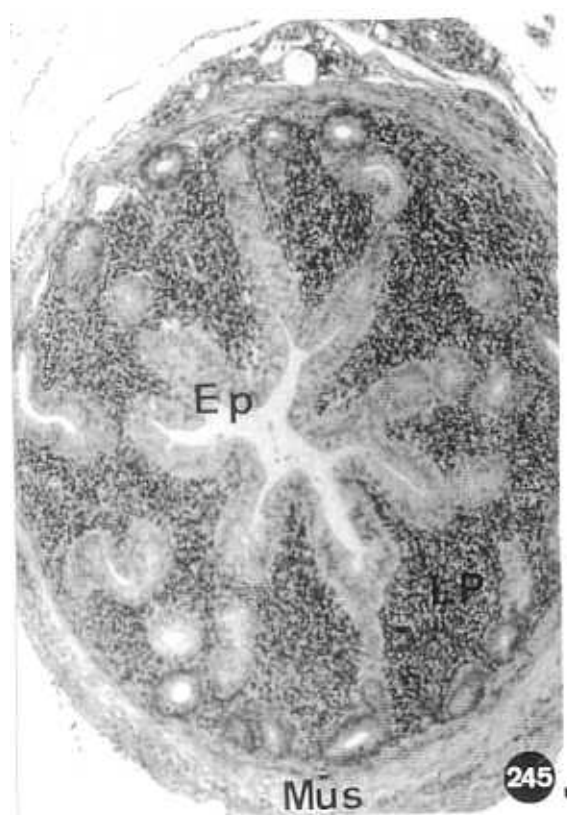


Fig.249. Epitelio de una cripta de Lieberkühn de la bolsa cecal. Las células columnares muestran microvellosidades (mv) y se unen mediante interdigitaciones (►). mb, lámina basal; N, núcleo; Nu, nucleolo. 4.300x

Fig.250. Linfocito (L) infiltrado en el epitelio de la tonsila. La célula epitelial (Ep) muestra un retículo endoplásmico liso (REL) muy desarrollado. 14.400x

Fig.251. Célula epitelial (Ep) de la tonsila con microvellosidades poco desarrolladas (→). gd, gránulos densos; L, linfocito infiltrado. 7.200x

Fig.252. Célula epitelial (Ep) de la tonsila con características intermedias entre la anterior y una célula columnar. Presenta microvellosidades más desarrolladas (mv) y menor densidad electrónica. 7.200x

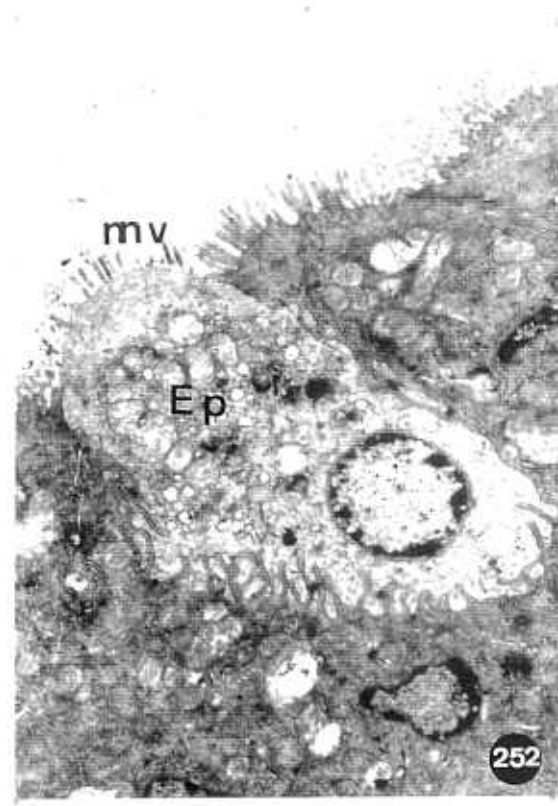
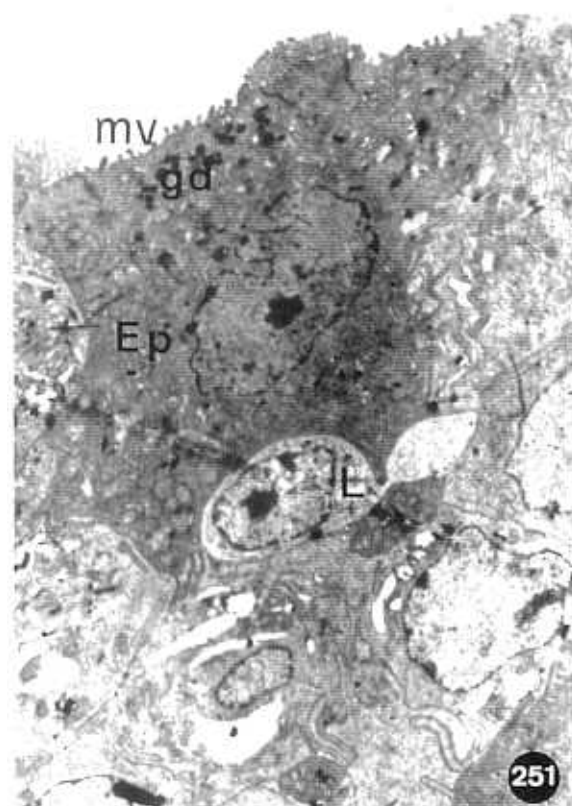
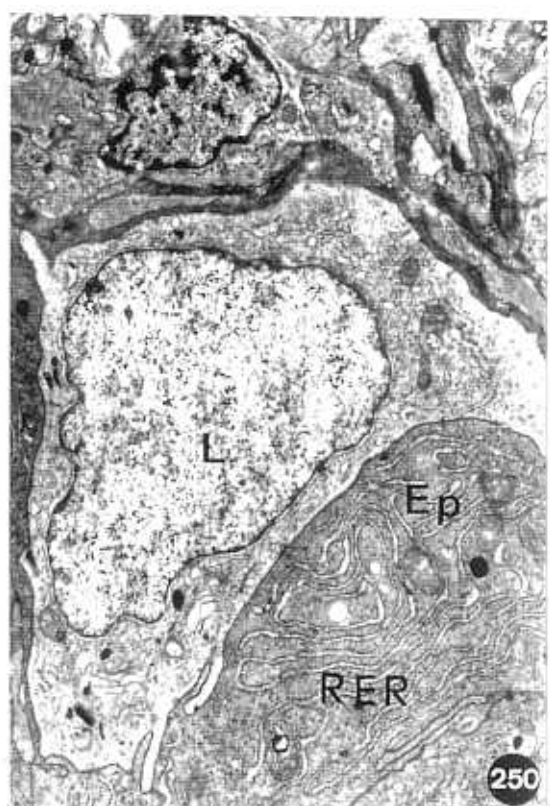
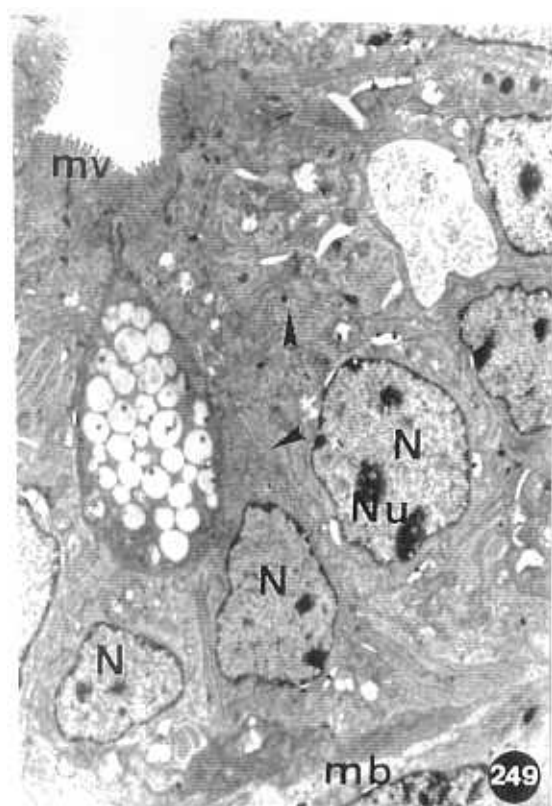


Fig.253. Célula epitelial (Ep) con baja densidad electrónica. Presenta interdigitaciones (In) con las células vecinas. 9.500x

Fig.254. Celulas fibroblásticas (FB) de la base del epitelio tonsilar. fc, fibras colágenas; fr, fibras de reticulina. 9.600x

Fig.255. Panorámica del epitelio (Ep) de las tonsilas y tejido linfoide difuso subepitelial (TLD). Existen linfocitos infiltrados (L). FB, fibroblasto. 3.300x

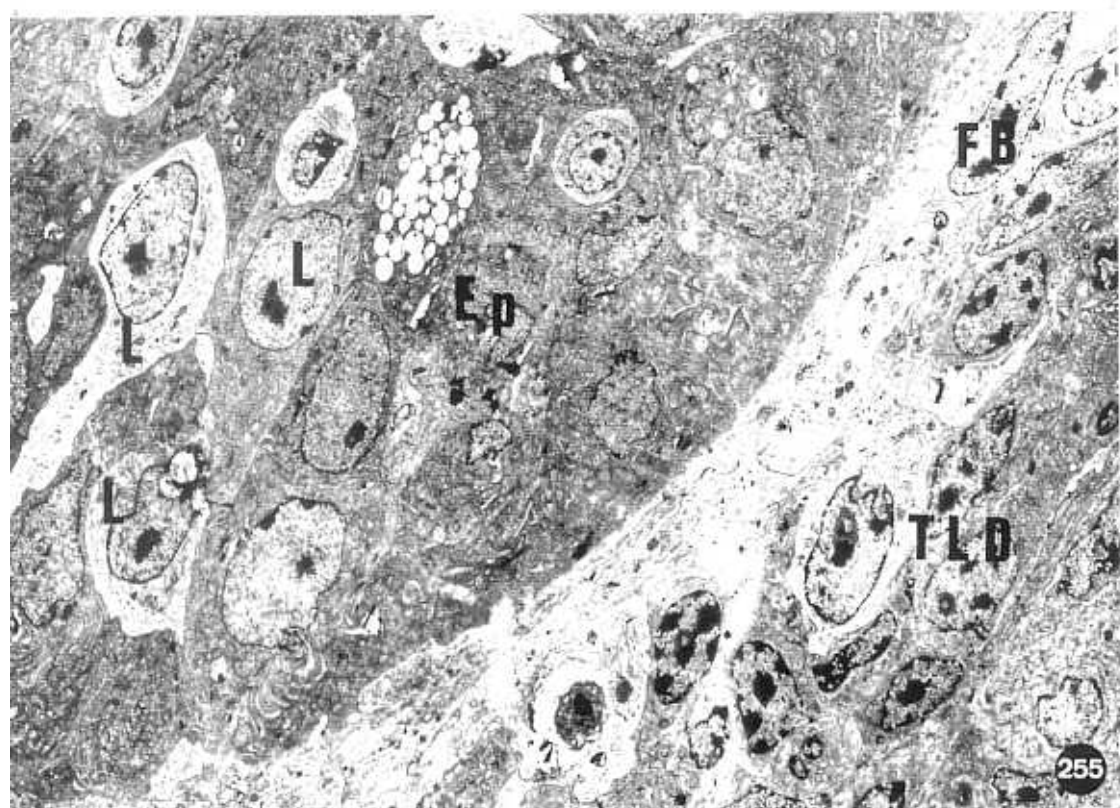
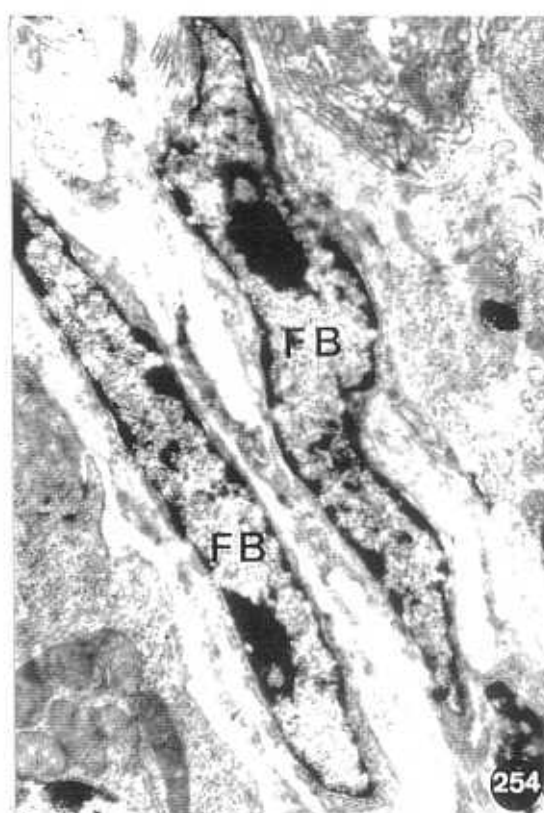
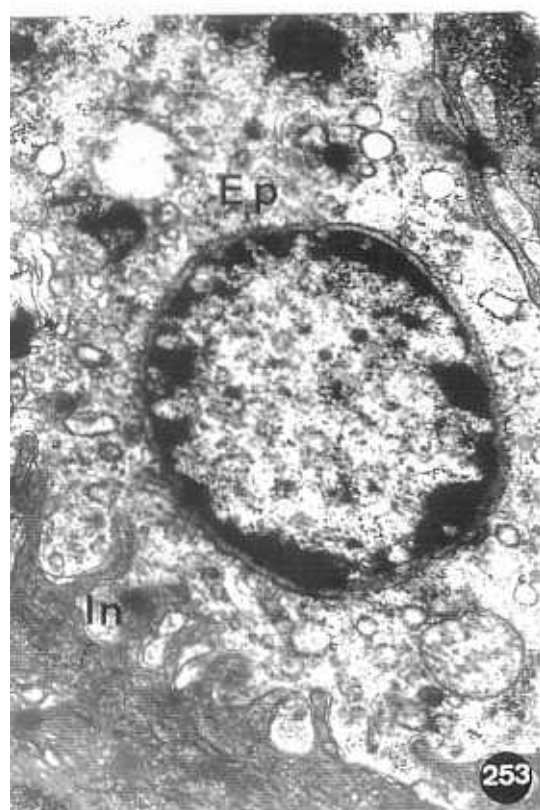


Fig.256. Linfocito infiltrado (L) en el epitelio (Ep) de la tonsila. 8.200x

Fig.257. Célula interdigitante (CID) migrando al epitelio de la tonsila. Aparece atravesando la membrana basal (mb). L, linfocitos. 8.200x

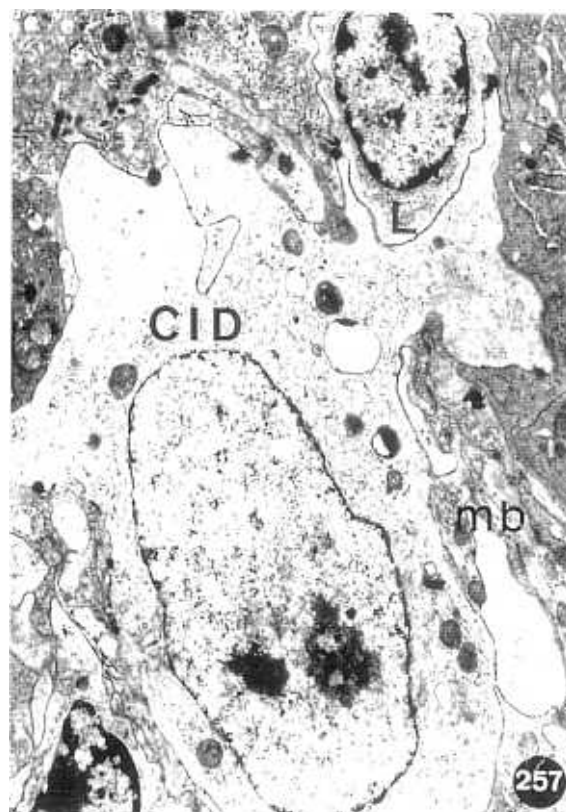
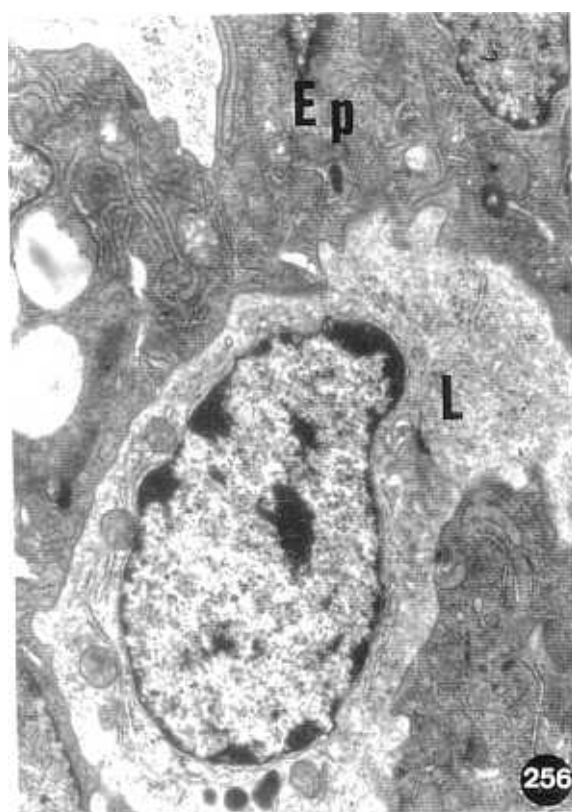


Fig.258. Panorámica de la zona subepitelial del tejido linfoide difuso de la tonsila cecal. Ep, epitelio; L, linfocitos; LB, linfoblasto; M, macrófagos; CR, células reticulares; CP, célula plasmática. 3.300x

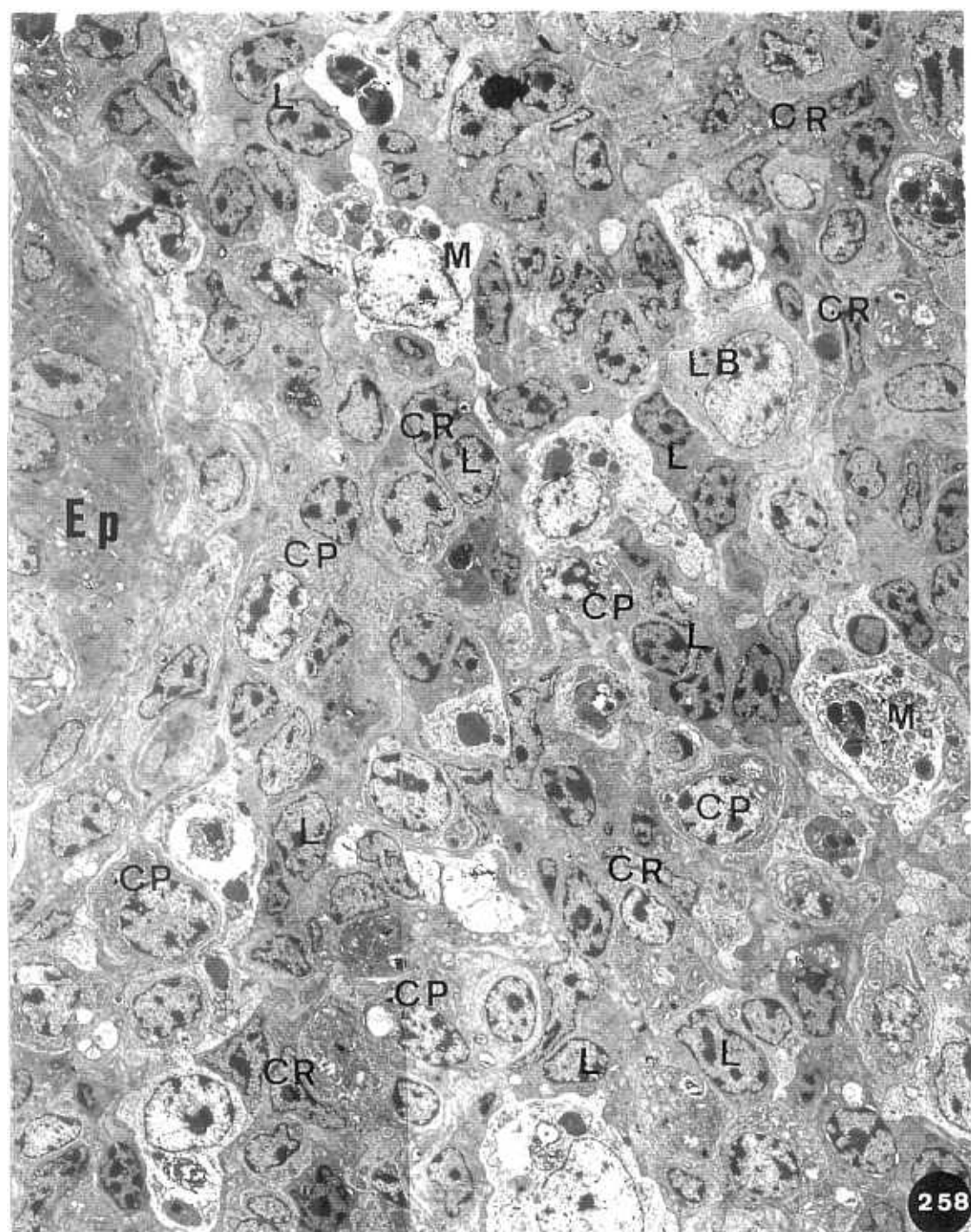


Fig.259. Panorámica de una zona más profunda del tejido linfoide difuso. CR, células reticulares; ML, célula muscular lisa; CID, células interdigitantes; L, linfocito; M, macrófago; Mus, muscularis. 3.300x

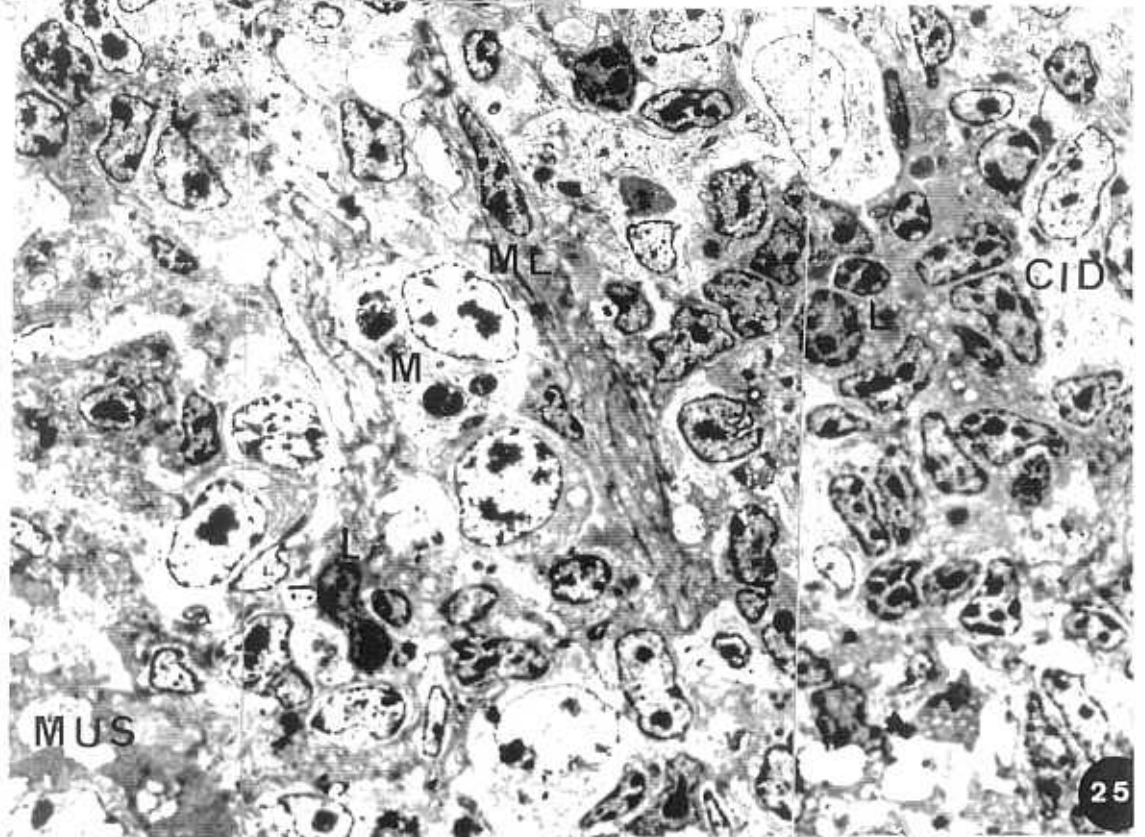
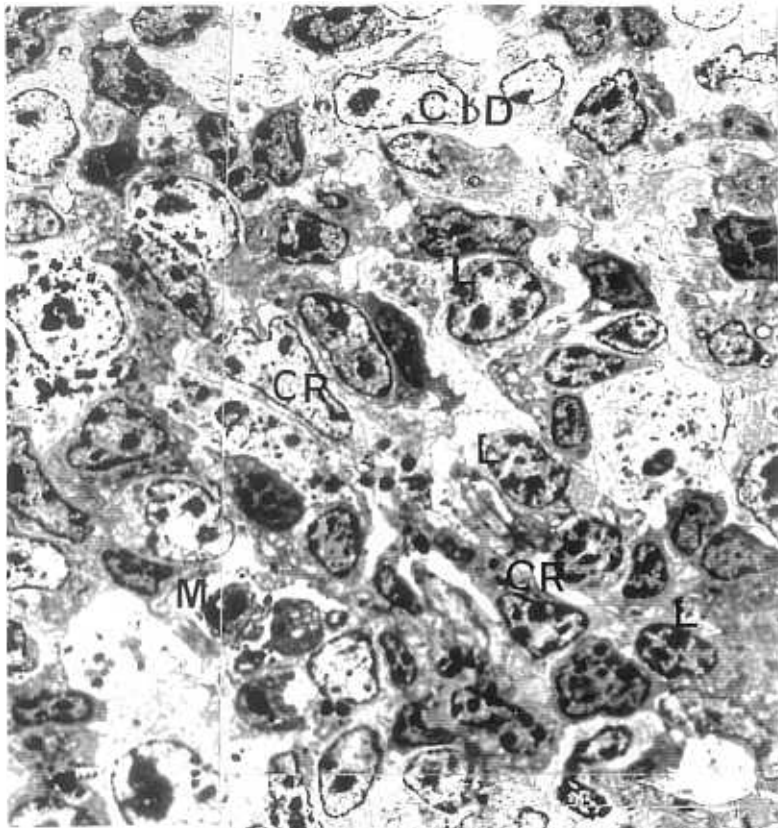
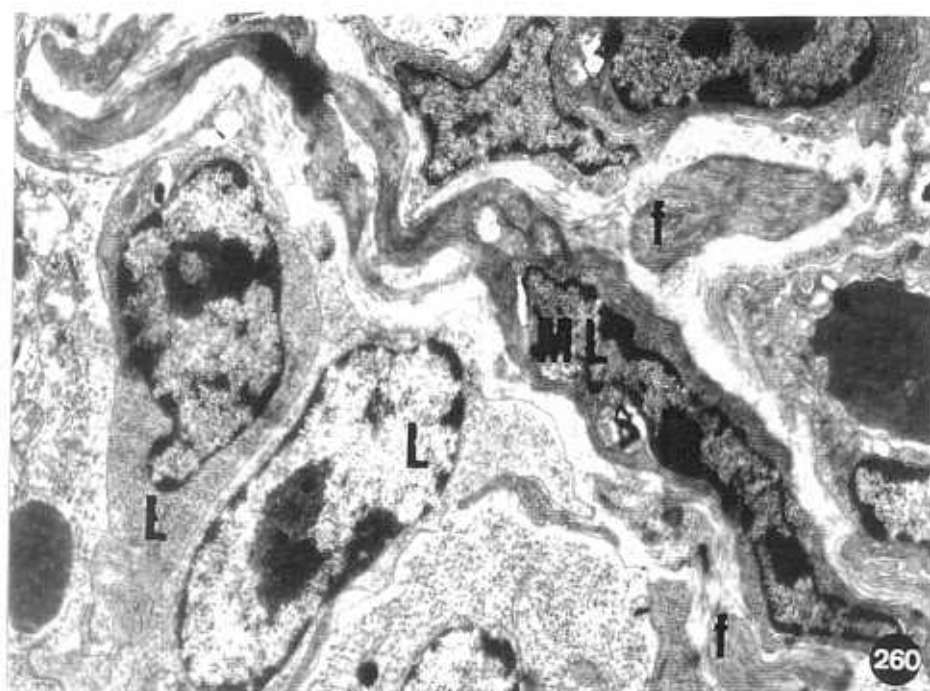


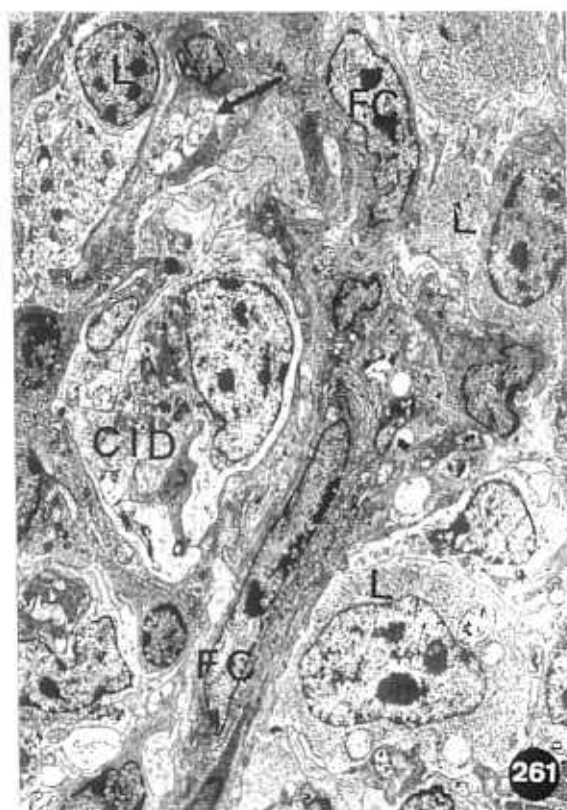
Fig.260. Célula muscular lisa (ML) de la zona profunda del tejido linfoide difuso. f, fibras ;L, linfocitos. 15.000x

Fig.261. Fibrocitos (FC) de la zona profunda del tejido linfoide difuso. L, linfocitos. CID, célula interdigitante; Hay una fibra nerviosa asociada a prolongaciones de células fibroblásticas (→). 4.800x

Fig.262. Célula reticular (CR) oscura del tejido linfoide difuso de la tonsila cecal. 5.800x



260



261



262

Fig.263. Célula reticular oscura del tejido linfoide difuso. f, fibras. 6.600x

Fig.264. Célula reticular (CR) oscura del tejido linfoide difuso; L, linfocito. 13.200x

Fig.265. Grupo de linfocitos medianos (Lm) en el tejido linfoide difuso de la tonsila. Uno de ellos muestra gránulos densos (gd) en su citoplasma. RER, retículo endoplásmico rugoso; L, linfocito pequeño. 8.200x

Fig.266. Linfoblasto (LB) en el tejido linfoide difuso de la tonsila. 9.500x

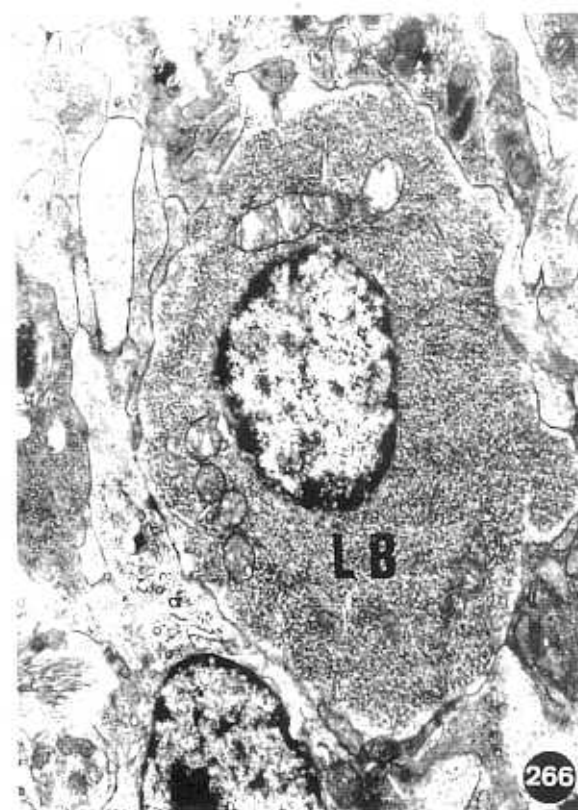
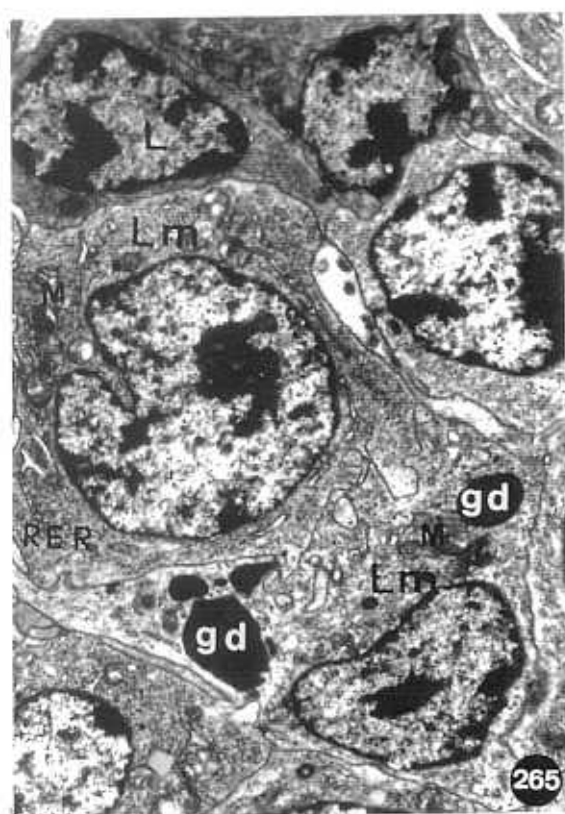
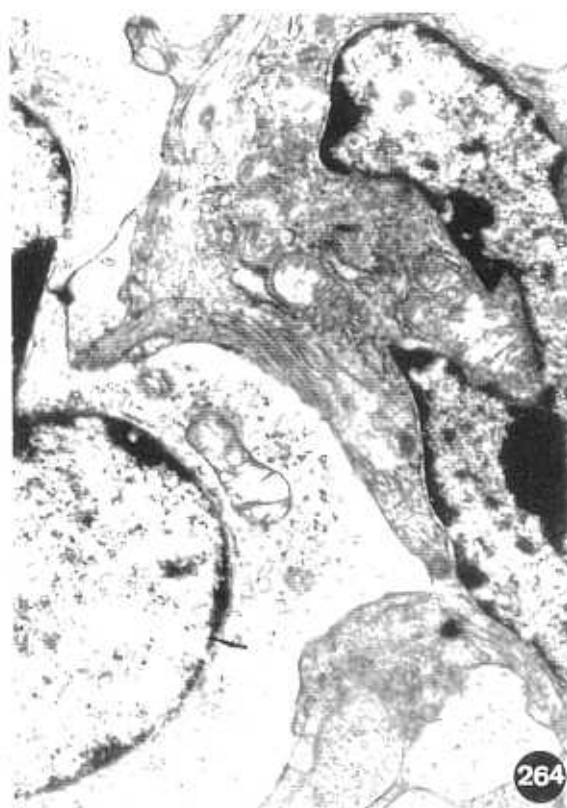
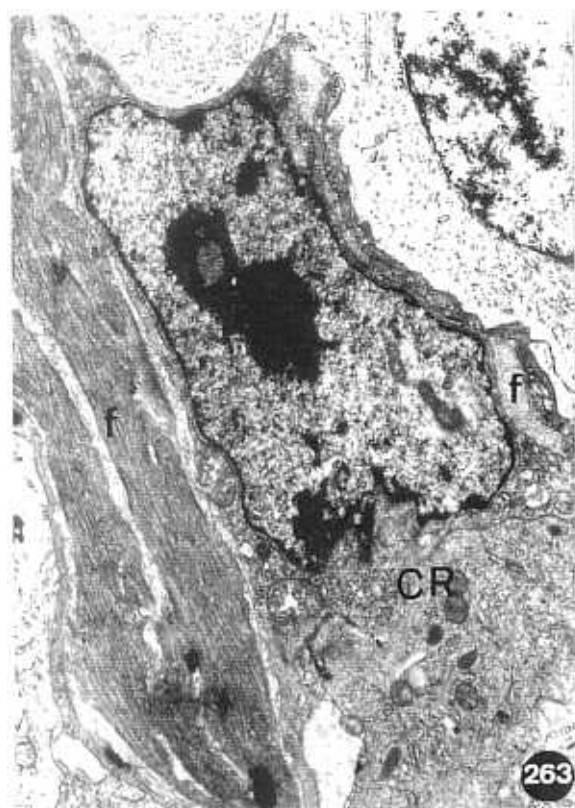


Fig.267. Linfoblasto en mitosis en el tejido linfoide difuso de la tonsila. 12.000x

Fig.268. Grupo de células plasmáticas (CP) en el tejido linfoide difuso. Algunas en división. L, linfocito; M, macrófago. 7.200x

Fig.269. Células plasmáticas (CP) en la zona subepitelial. Las vesículas del retículo endoplásmico rugoso de alguna de ellas está muy dilatado y contiene granos de Russell(Ru). 8.000x

Fig.270. Célula plasmática inmadura del tejido linfoide difuso. Muestra un retículo endoplásmico rugoso (RER) poco desarrollado. m, mitocondrias. 9.500x

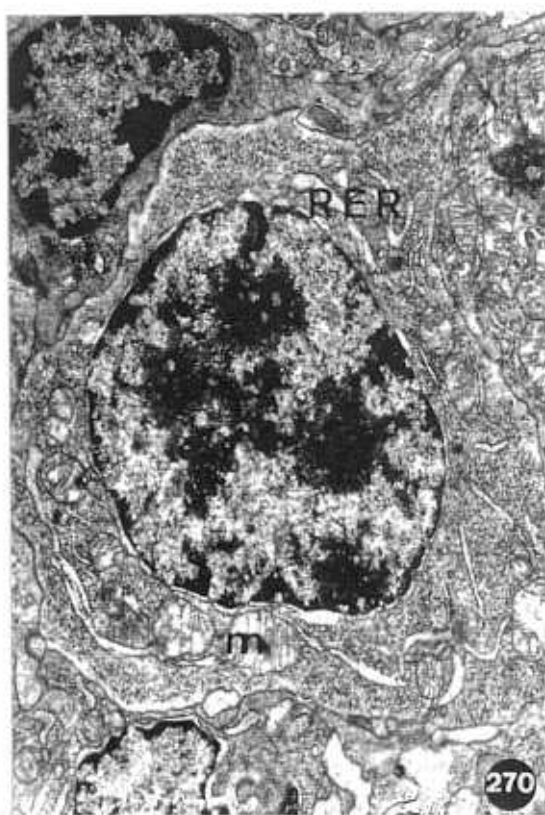
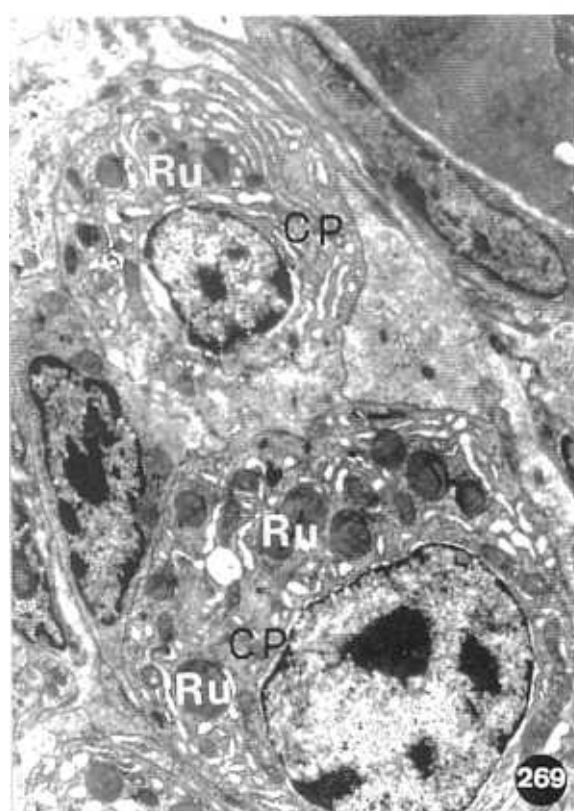
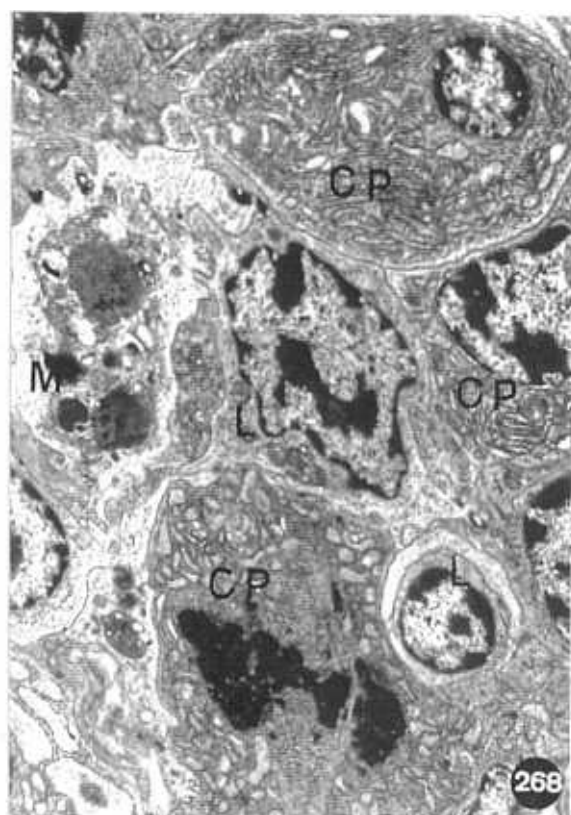
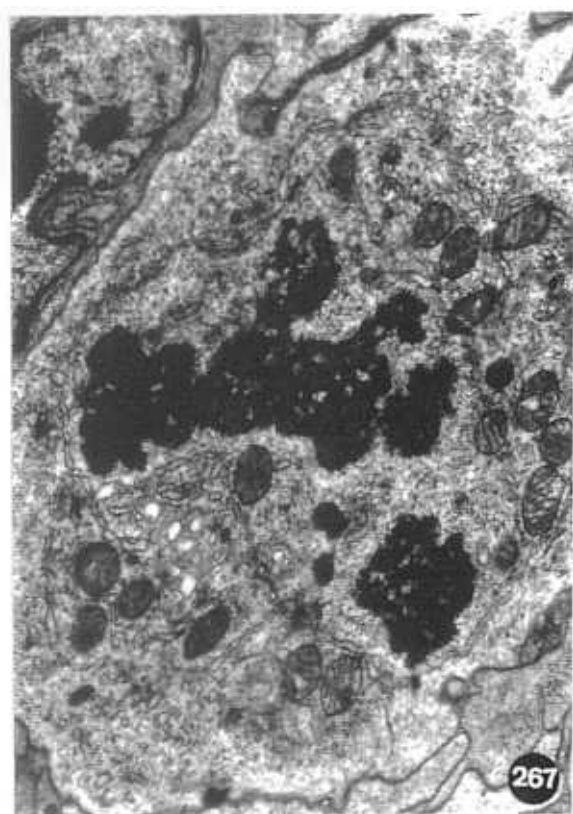


Fig.271. Células plasmáticas (CP) viejas en el tejido linfoide difuso de la tonsila. Muestran cisternas del retículo endoplásmico rugoso (RER) muy dilatadas. 7.200x

Fig.272. Célula plasmática del tejido linfoide difuso con cuerpos de Russell (Ru) en las cisternas dilatadas del retículo endoplásmico rugoso. 9.500x

Fig.273. Célula interdigitante (CID) del tejido linfoide difuso. N, núcleo; L, linfocito; CP, célula plasmática. 4.200x

Fig.274. Detalle del citoplasma perinuclear de una célula interdigitante. m, mitocondrias. Vl, vesículas lisas; AG, aparato de Golgi. Se observan algunos repliegues de la membrana celular que engloban un material denso (►). 19.000x

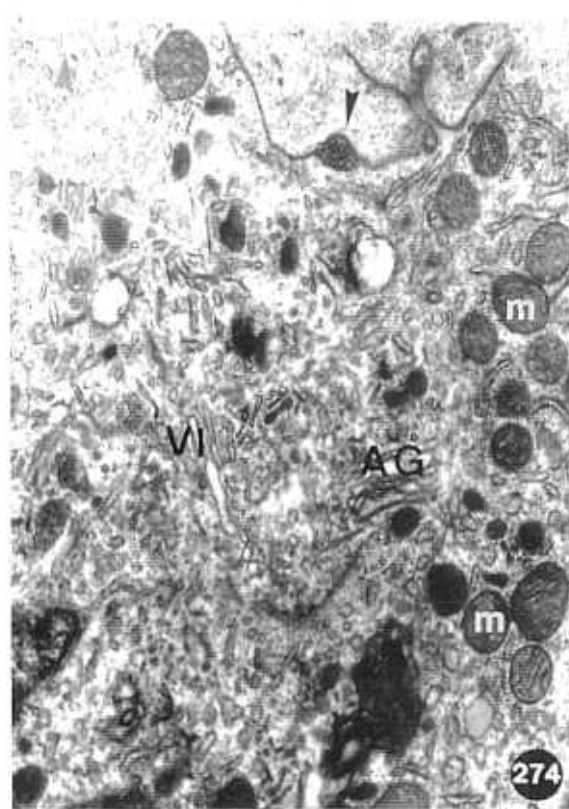
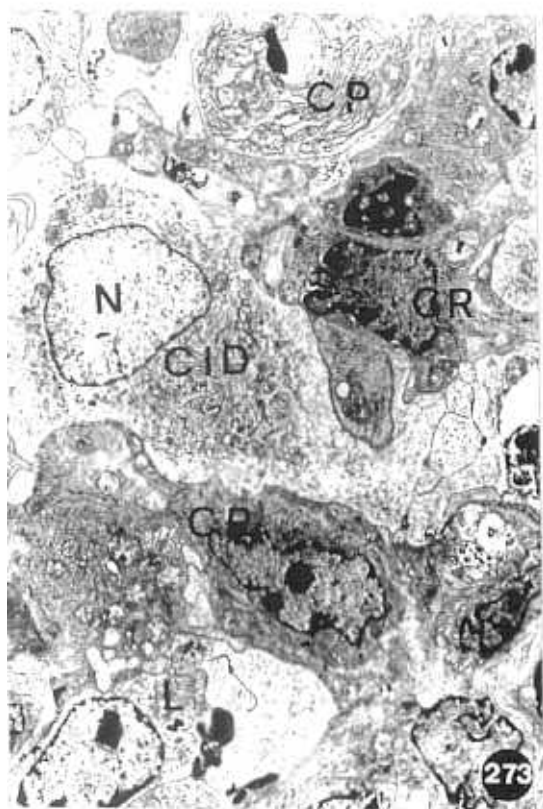
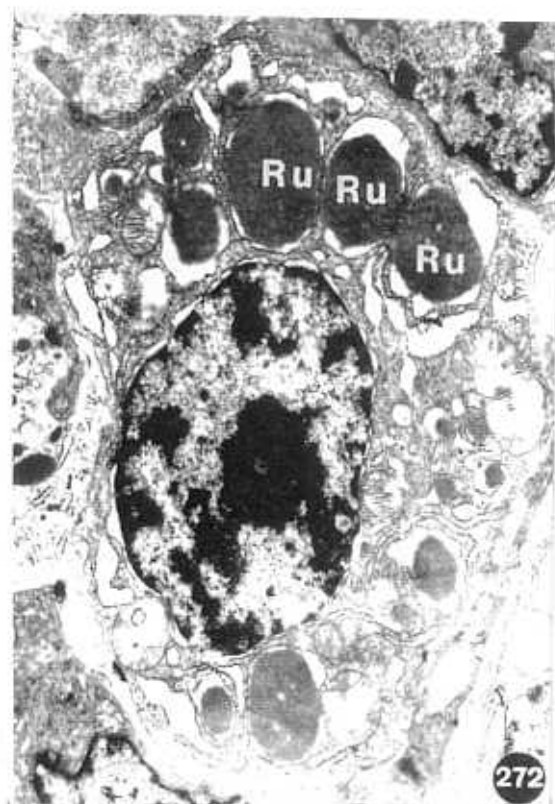


Fig.275. Célula prointerdigitante (CPID) del tejido linfoide difuso. El núcleo (N) presenta mayor cantidad de cromatina. El citoplasma contiene menor cantidad de orgánulos membranosos pero la membrana celular ya muestra algunas interdigitaciones (→) y algunos repliegues (►). L, linfocito; CP, célula plasmática. 7.200x

Fig.276. Células interdigitantes (CID) del tejido linfoide difuso contactando con las paredes de un vaso sanguíneo (vs). L, linfocito. 7.200x

Fig.277. Macrófago (M) del tejido linfoide difuso de la tonsila. Se pueden observar células picnóticas (Pi) fagocitadas. CP, células plasmáticas. 4.800x

Fig.278. Macrófagos (M) agrupados en la zona subepitelial del tejido linfoide difuso. Ep, epitelio; rc, restos celulares. 3.800x

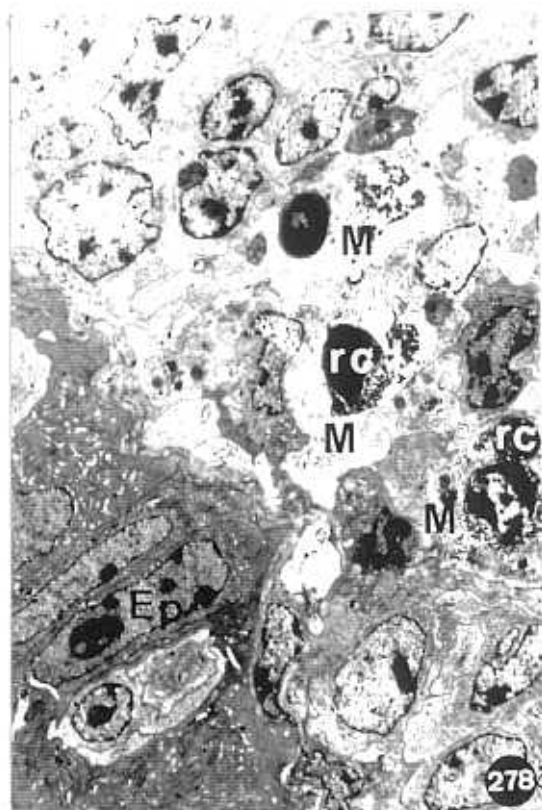
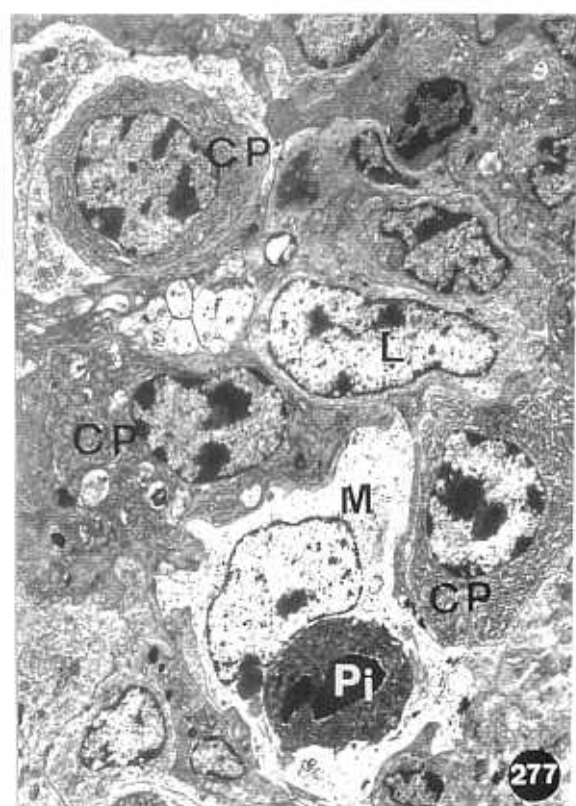
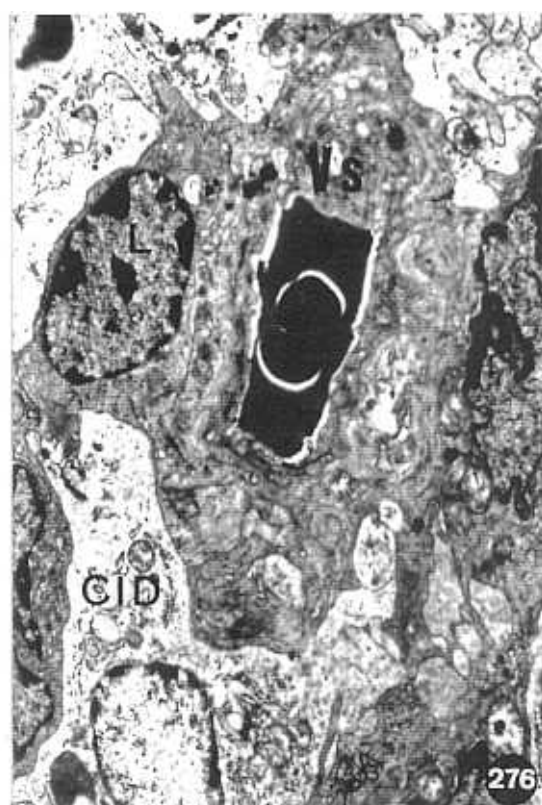


Fig.279. Acúmulo de granulocitos (G) fundamentalmente eosinófilos en la zona profunda del tejido linfoide difuso de la tonsila. CR, células reticulares. CP, células plasmáticas. L, linfocitos; M, macrófagos. 3.300x

Fig.280. Mielocito heterófilo en mitosis en el tejido linfoide difuso de la tonsila. gr, gránulos; L, linfocitos. 8.200x

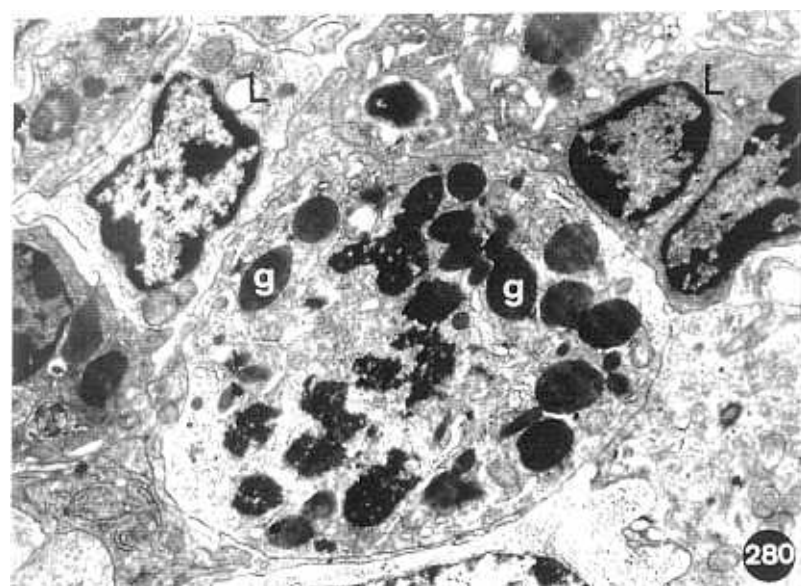
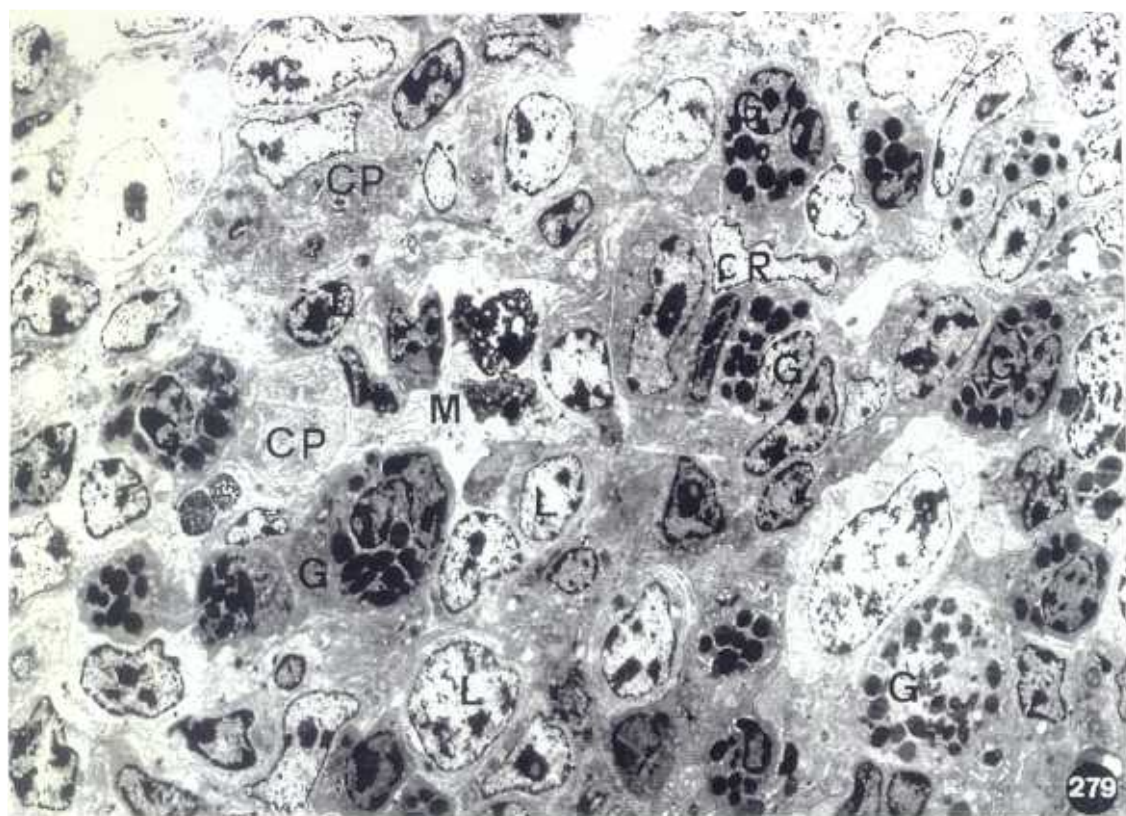


Fig.281. Panorámica del tejido linfoide difuso de la tonsila. Se puede observar un capilar (Cp) recorriendo parte deltejido. L, linfocitos; CP, células plasmáticas; CR,células reticulares. Cerca del capilar se pueden observar células interdigitantes (CID). 3.000x

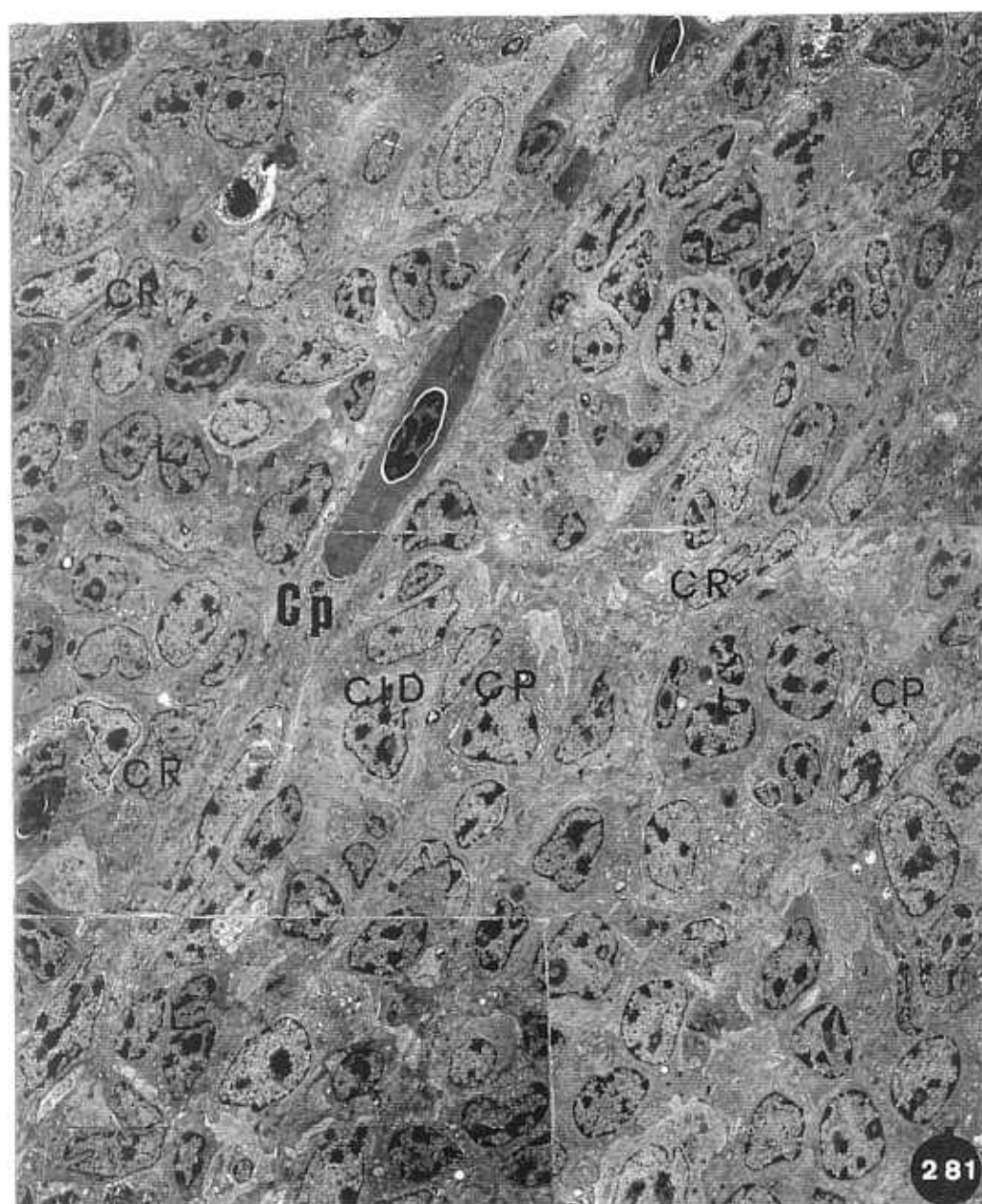


Fig.282. Vénula postcapilar de endotelio alto (VEA) en el tejido linfoide difuso de la tonsila. En, endotelio. 6.000x

Fig.283. Vénula postcapilar de endotelio alto en la zona profunda del tejido linfoide difuso. En, endotelio; FB, célula fibroblástica; f, fibras; L, linfocito. 7.200x

Fig.284. Células fibroblásticas de la cápsula de un centro germinal de la tonsila cecal. Presentan un núcleo (N) alargado. En el citoplasma hay algunas vacuolas (V) con material denso. Los espacios intercelulares muestran un aspecto laberíntico y contienen una sustancia de mediana densidad electrónica (►). ne, fibra nerviosa. 12.000x

Fig.285. Borde de un centro germinal de la tonsila cecal. Cap, cápsula. FB, célula fibroblástica. L, linfocitos; p, prolongaciones de células reticulares. 4.300x

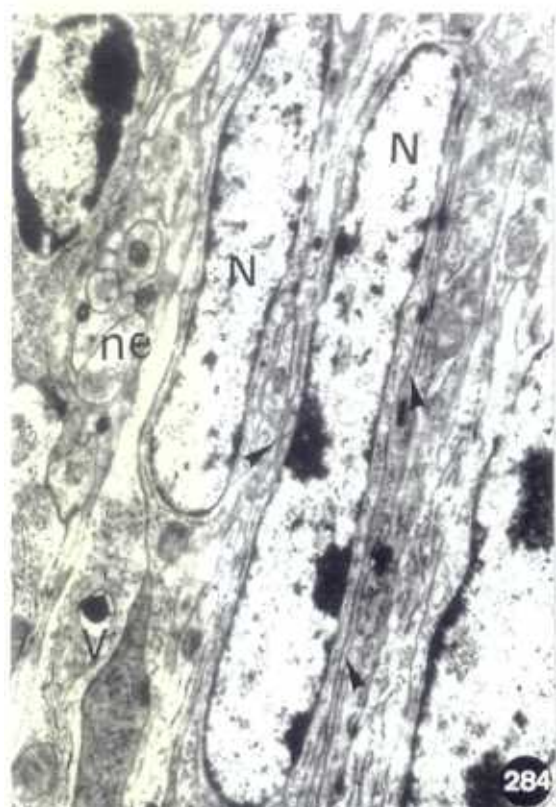
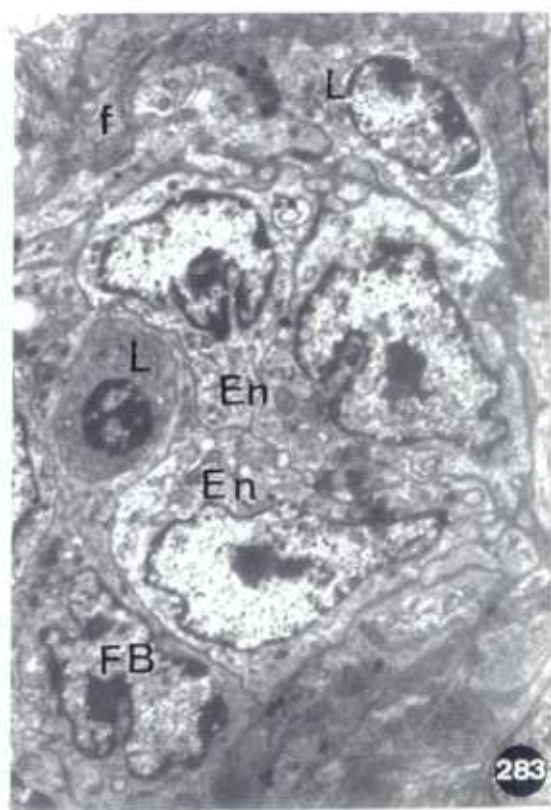


Fig.286. Borde de un centro germinal de la tonsila. Aparecen linfocitos (Lm), algunos en mitosis (Lmit). También existen algunos linfocitos granulares(Lgr). Cap. Cápsula. 9.600x

Fig.287. Células reticulares (CR) del estroma de un centro germinal de la tonsila. CP, célula plasmática. 9.500x

Fig.288. Linfoblasto en mitosis en el borde de un centro germinal. f, fibras de la cápsula. 9.500x

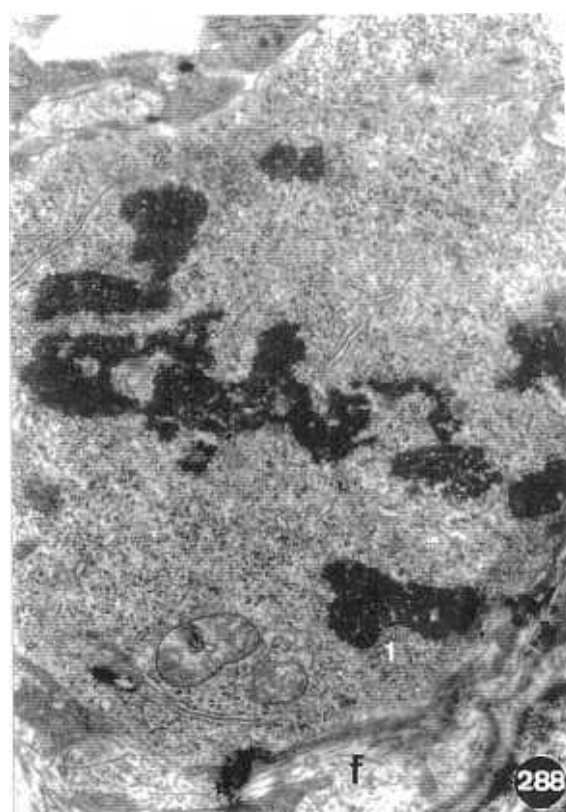
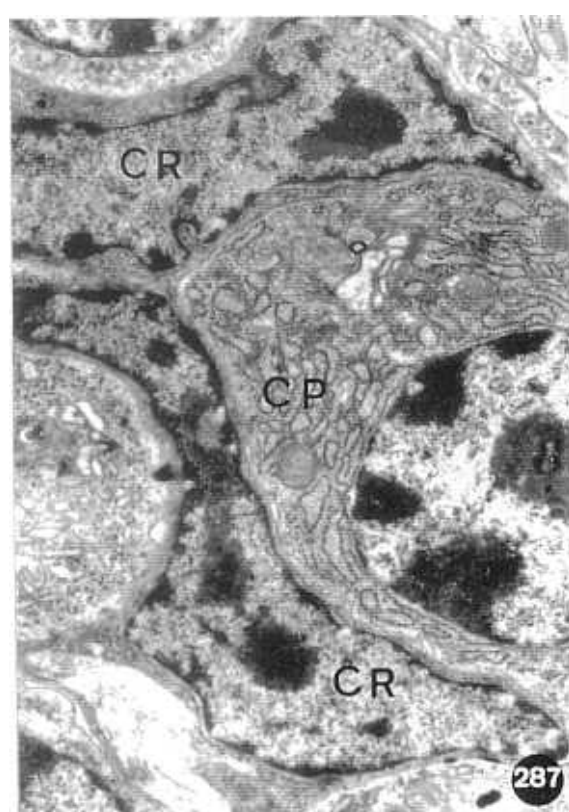
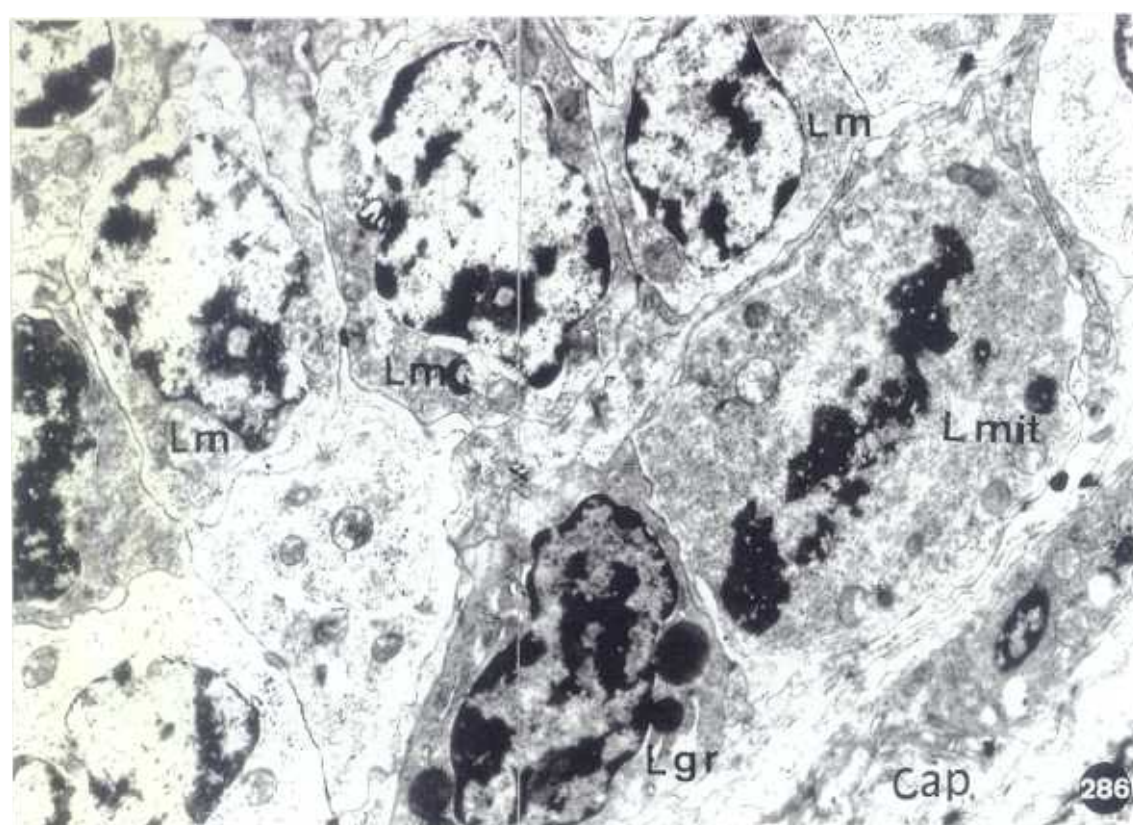
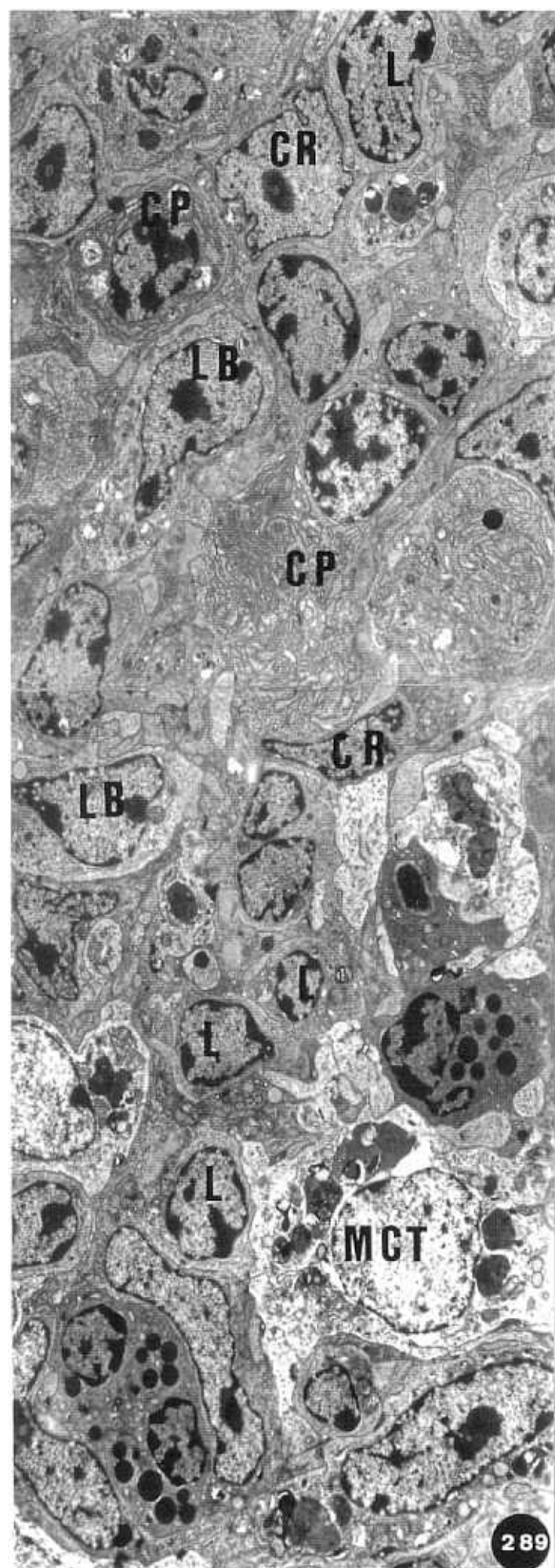


Fig.289. Zona central de un centro germinal de la tonsila. CR, células reticulares. L, linfocitos. CP, células plasmáticas. LB, linfoblastos. MCT, macrófago de cuerpos tingibles. 8.000x



- Fig.290. Granulocitos (G) eosinófilos en la zona periférica de un centro germinal. FB, células fibroblásticas; L, células linfoides. 4.300x
- Fig.291. Macrófago de cuerpos tingibles (MCT) en el borde de un centro germinal; CR, célula reticular; L, linfocito. 4.800x
- Fig.292. Célula folicular dendrítica (CFD) de un centro germinal de la tonsila. Muestran núcleo (N) irregular y citoplasma rico en orgánulos. LB, linfoblasto. 7.200x
- Fig.293. Célula folicular dendrítica (CFD) de un centro germinal de la tonsila. El citoplasma es rico en orgánulos y tiene numerosas prolongaciones (p) que se distribuyen entre las células vecinas. N, núcleo; AG, aparato de Golgi; m, mitocondrias. 14.000x

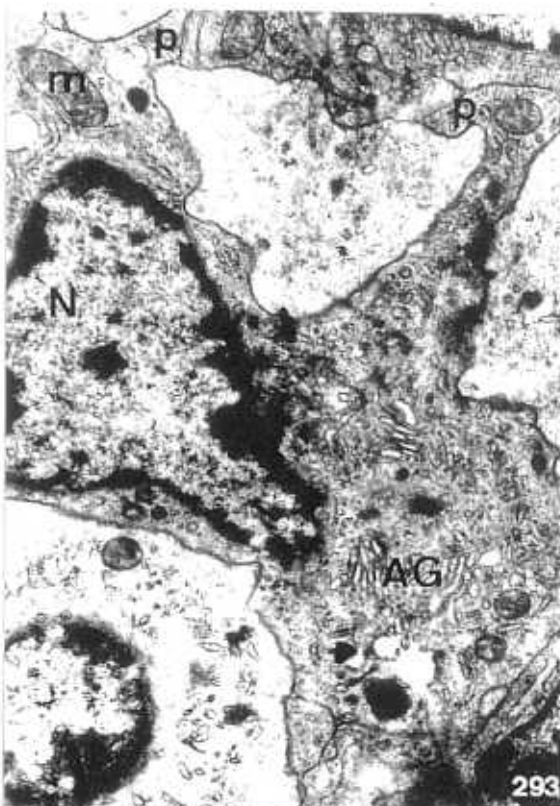
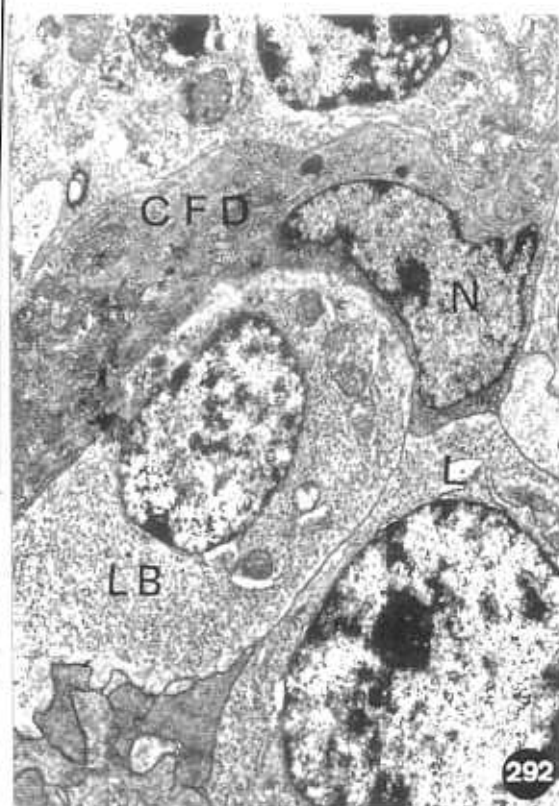
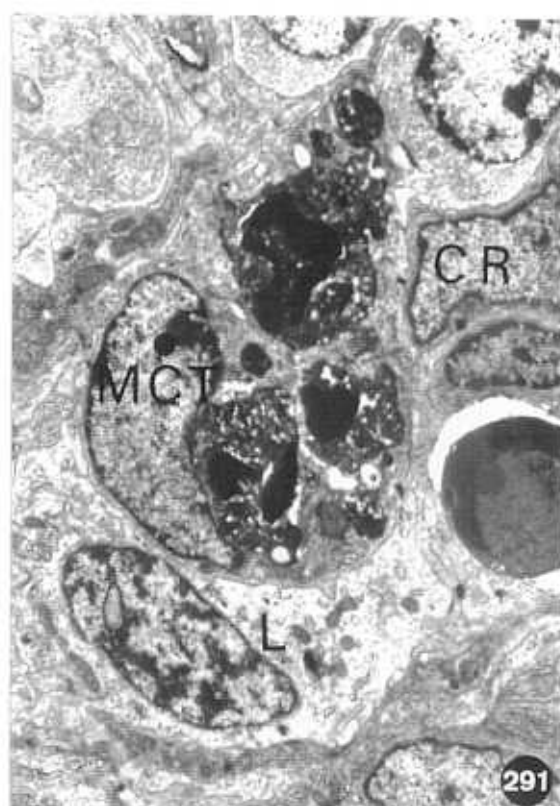
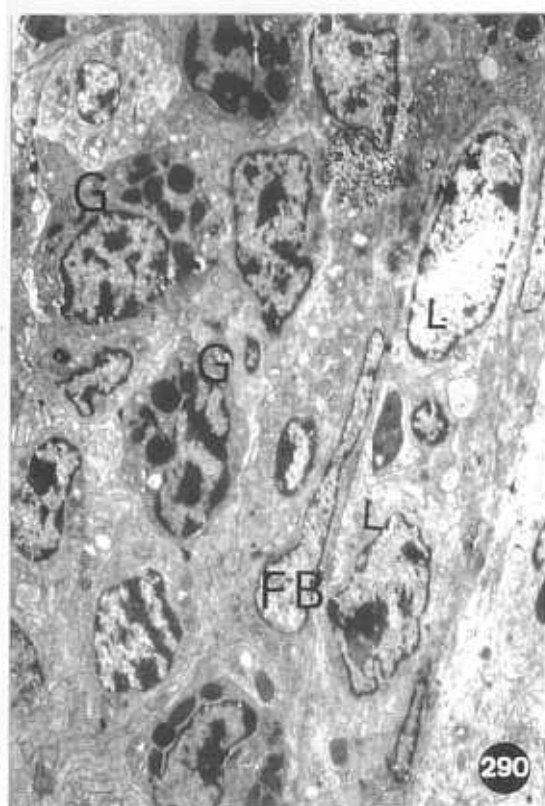


Fig.294. Muscularis de la tonsila cecal. Las células musculares lisas (ML) se disponen en dos direcciones perpendiculares. Vs, vaso sanguíneo. 4.800x

Fig.295. Muscularis de la tonsila cecal. La cara interna presenta células fibroblásticas (FB) y fibras (f). ML, células musculares lisas. 4.800x

Fig.296. Fibra nerviosa amielínica (ne) asociada a una célula muscular lisa (ML) de la zona profunda del tejido linfoide difuso de la tonsila. 14.000x

Fig.297. Fibra nerviosa amielínica (ne) asociada a una célula reticular (CR) del tejido linfoide difuso. PB, plasmoblasto en mitosis. 7.200

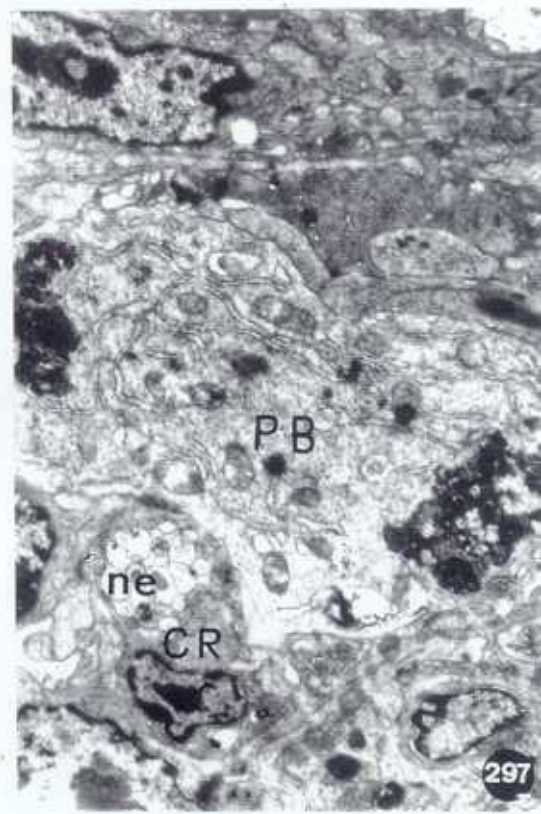
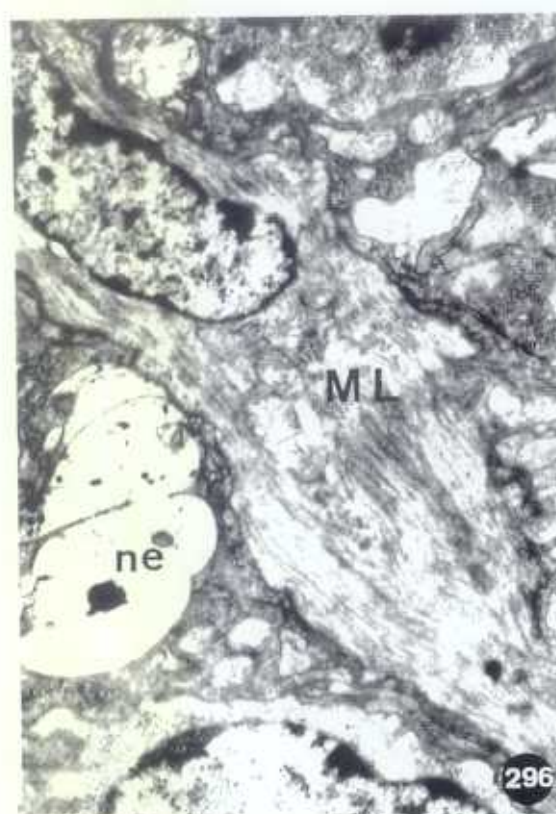
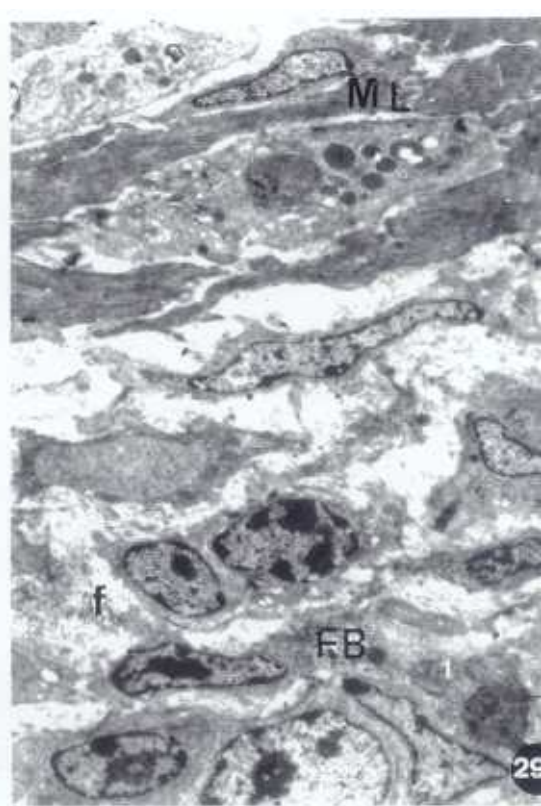


Fig.298. Vasos sanguíneos (vs) de la muscularis.
Ep, epitelio de una cripta; ne, fibra
nerviosa amielínica; ML, músculo liso.
3.400x

